

Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Räumliche Frequenzanalyse bei Non-Contact-Mapping von linksatrialem Vorhofflimmern

Alexander Pustowoit

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. C. G. Schmitt

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

3. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 17.11.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorhofflimmern	2
1.1.1	Prävalenz	2
1.1.2	Klassifikation des Vorhofflimmerns	4
1.1.3	Ätiologie	5
1.1.3.1	Hypertensive Herzerkrankung	5
1.1.3.2	Rheumatische Herzerkrankungen	6
1.1.3.3	Akutes Koronarsyndrom und koronare Herzerkrankung	6
1.1.3.4	Kongenitale Herzfehler	7
1.1.3.5	Herzoperationen	7
1.1.3.6	Dilatative Kardiomyopathie	7
1.1.3.7	Hypertrophe Kardiomyopathie	7
1.1.3.8	Hyperthyreose	8
1.1.3.9	Entzündungen	8
1.1.3.10	Medikamente	8
1.1.3.11	Familiäres Vorhofflimmern	9
1.1.3.12	Idiopathisches Vorhofflimmern	9
1.1.4	Pathophysiologie	9
1.1.4.1	Geschichtliche Grundlagen	9
1.1.4.2	Ventrikuläre Modelle	10
1.1.4.3	Atriale Modelle	12
1.1.4.4	Zusammenfassung	20
2	Problemstellung	21
3	Material und Methodik	23
3.1	Non-Contact-Mapping	23
3.1.1	Der Katheter	23
3.1.2	Doppelte transseptale Punktion	24
3.1.3	Funktion des Non-Contact-Mapping	24
3.1.3.1	Dreidimensionale Rekonstruktion	25
3.1.3.2	Isopotentialmapping	26

Inhaltsverzeichnis

3.1.4	Theoretische Grundlagen des Non-Contact-Mappings . . .	27
3.1.5	Validierung	29
3.2	Frequenzanalyse	29
3.2.1	Die Fourier-Reihe	30
3.2.2	Die Fourier-Transformation	30
3.2.3	Die diskrete Fourier-Transformation (DFT)	32
3.2.4	Die schnelle Fourier-Transformation (FFT)	33
3.2.4.1	Algorithmus	33
3.3	Patienten	34
3.4	Software zur Analyse	36
3.4.1	Export der Daten	36
3.4.2	Analyse der Daten	37
3.4.3	Darstellung der Daten	38
3.5	Statistik	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Anzahl der Sequenzen	41
4.2	Frequenzmuster	42
4.2.1	Dominante Frequenz	42
4.2.2	Zusätzliche Frequenzen	42
4.3	Lokalisation	42
4.3.1	Septaler Ursprung	42
4.3.2	Linksatrialer Ursprung	43
4.3.3	Gemischte Muster	47
4.4	Zykluslängen	47
5	Diskussion	48
5.1	Ergebnissbeurteilung	48
5.1.1	Erregungsausbreitung	48
5.1.2	Lokalisationsdiagnostik	51
5.2	Fehlerquellen	53
5.3	Schlussfolgerung	54
6	Zusammenfassung	56
6.1	Hintergrund	56
6.2	Methoden und Ergebnisse	56
6.3	Schlussfolgerung	57
A	Abkürzungen	I
	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	II
	Literaturverzeichnis	V

1 Einleitung

Die zugrunde liegende Arbeit ist ein Beitrag zur Erforschung der Pathophysiologie von linksatrialem Vorhofflimmern. Dafür wurden verschiedene in der Literatur vorkommende Modelle analysiert und es erfolgte eine Akquisition von Patientendaten mit dieser Herzrhythmusstörung am Deutschen Herzzentrum in München über einen Zeitraum von 3 Jahren.

Die Gruppe der linksatrialen Herzrhythmusstörungen ist durch eine nicht-physiologische Erregungsausbreitung gekennzeichnet. Die Hauptursachen können dabei verschiedenster Natur sein:

- Anatomische Fehlbildungen oder Veränderungen (z.B. Herzfehler, wie Mitralklappeninsuffizienz)
- Zelluläre und biochemische Veränderungen (z.B. Remodelling bei Hypertonie, Dysfunktion von Rezeptoren)
- Ungleichgewicht verschiedener Elektrolyte (z.B. Hypokaliämie)
- Dysfunktionen im Hormonhaushalt (z.B. Hyperthyreoidismus)
- Medikamente (z.B. Koffein, Adenosin)
- andere Ursachen (z.B. familiäres Vorhofflimmern)

Für eine Behandlung dieser Störungen ist es essentiell, deren Ursachen zu verstehen und die Fehler genau zu lokalisieren, um dann eine gezielte Therapie planen zu können. In Abhängigkeit der festgestellten Ursache kann diese in der Umstellung von Lebensgewohnheiten, einer medikamentösen Therapie, aber in einigen Fällen auch in einem invasiven Verfahren bestehen. Letztere waren besonders für die vorliegende Arbeit von Interesse. Im Folgenden werden zunächst einige wichtige Grundlagen des Vorhofflimmerns behandelt.

1.1 Vorhofflimmern

Die in der ärztlichen Praxis am häufigsten auftretende Form von Arrhythmien ist Vorhofflimmern, wobei für betroffene Patienten die praktische Relevanz vor allem in der erhöhten Mortalität liegt. Diese ist laut der Framingham-Studie [5] um das 1,5 bis 1,9fache gesteigert. Gründe hierfür sind eine veränderte Hämodynamik mit Erhöhung der Herzfrequenz, eine atrio-ventrikuläre Desynchronisierung, eine progressive Dysfunktion des linken Vorhofs und des linken Ventrikels sowie thromboembolische Ereignisse (z.B. cerebraler Insult) [16]. Vorhofflimmern verursacht darüber hinaus weitere Symptome, wie z.B. Herzklopfen, Schwindel, Synkopen, Dyspnoe und Angstattacken. Dadurch wird sowohl die Funktion des Herzens selbst, als auch allgemein die Lebensqualität betroffener Patienten negativ beeinflusst.

1.1.1 Prävalenz

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist ansteigend in der Bevölkerung. Dies wurde unter anderem in einer Querschnittsstudie zwischen 1994 und 1998 mit 1,4 Millionen Patienten gezeigt, welche in England und Wales stattfand. Die Daten wurden im Rahmen einer EKG-Kontrolle während eines allgemeinen Arztbesuches erhoben. Die Studie zeigte eine altersstandardisierte Prävalenz des Vorhofflimmerns von 22% bei Männern und 14% bei Frauen [49]. Die Prävalenz innerhalb der untersuchten Population stieg mit dem Alter der Patienten und bei einer zugrunde liegenden Herzerkrankung [25, 49]. Die Ergebnisse der eben genannten Studie werden jedoch aufgrund ihres Protokolls eher unterschätzt, da Vorhofflimmern gelegentlich auch asypmtomatisch auftritt und dann nur durch ein Langzeit-Monitoring erfasst werden kann. Vorhofflimmern ist nur selten bei Kindern und Jugendlichen zu finden. In diesen Fällen ist Vorhofflimmern meist idiopathisch oder mit einer strukturellen Herzerkrankung assoziiert. Eine Studie der US Air Force zeigte, dass junge Erwachsene tatsächlich ein geringeres Risiko haben. Bei einem Routinescreening konnte mittels EKG nur bei 5 von 122.000 jungen, gesunden Erwachsenen ein Vorhofflimmern dokumentiert werden [35].

1 Einleitung

Die Verbindung von Alter, Geschlecht und Vorhofflimmern wurde in einer Fall-Kontroll-Studie mit fast 1,9 Millionen Personen in der ATRIA-Studie untersucht [30]. Folgende Ergebnisse wurden dabei festgestellt:

- Die Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern betrug 1%; 70% der Personen waren mindestens 65 Jahre und 45% mindestens 75 Jahre alt.
- Die Prävalenz des Vorhofflimmerns lag zwischen 0,1% bei Personen von weniger als 55 Jahren und 9% bei Personen von mehr als 80 Jahren.
- Die Prävalenz war bei Männern (1,1%) höher als bei Frauen (0,8%).

Zusammenfassend ist Vorhofflimmern somit eher eine Erkrankung älterer Menschen [16, 25, 30, 39, 42, 49, 61]. Als begünstigend für die Entstehung sind strukturelle Herzerkrankungen sowie das männliche Geschlecht zu werten [25, 30, 49]. Die statistische Auswertung der ATRIA Studie zeigte, dass diese Erkrankung noch an Bedeutung gewinnen wird [30]. Danach wird angenommen, dass zur Zeit 2,3 Millionen Menschen in den USA an einem Vorhofflimmern leiden und sich diese Zahl bis zum Jahre 2050 auf 5,6 Millionen erhöhen wird. Dabei werden 50% der Betroffenen älter als 80 Jahre sein.

1.1.2 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Um eine einheitliche Klassifikation der Patienten zur gewährleisten, ist es notwendig, sie nach bestimmten Kriterien einzuteilen. Bei den zeitlichen Faktoren sind das erste Auftreten, die Episodenhäufigkeit und die Episodendauer von Bedeutung.

Um Veränderungen am Herzen abschätzen zu können, wird zusätzlich die Kardiovertierbarkeit mit einbezogen. In der vorliegenden Arbeit werden die Patienten nach der Standardklassifikation der ACC/AHA/European Society of Cardiology (ESC) unterteilt [27]. Diese besagt:

- Paroxysmales Vorhofflimmern: Die Episoden des Vorhofflimmerns dauern weniger als 7 Tage, gewöhnlich jedoch weniger als 24 Stunden und können von selbst wieder aufhören.
- Persistierendes Vorhofflimmern: Die Episoden des Vorhofflimmerns dauern länger als 7 Tage und hören nicht von selbst wieder auf. Das Vorhofflimmern kann jedoch mit Kardioversion wieder rückgängig gemacht werden.
- Permanentes Vorhofflimmern: Die Arrhythmie dauert länger als ein Jahr und kann mit Kardioversion nicht wieder rückgängig gemacht werden.
- Idiopathisches Vorhofflimmern: Es beschreibt ein paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern in Individuen ohne strukturelle Herzerkrankung.

1.1.3 Ätiologie

Vorhofflimmern ist meistens mit einer Herzerkrankung assoziiert. Dabei kann es sich um eine Entzündung oder Infiltration des Vorhofes handeln, aber auch um andere Erkrankungen, die zu einer Erhöhung des atrialen Druckes und damit zur Dilatation führen.

Wesentliche Ursachen sind:

- Hypertensive Herzerkrankung
- Rheumatische Herzerkrankung
- Akutes Koronarsyndrom und koronare Herzerkrankung
- Kongenitale Herzfehler
- Herzoperationen
- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Hyperthyreose
- Entzündungen
- Medikamente
- Familiäres Vorhofflimmern
- Idiopathisches Vorhofflimmern

1.1.3.1 Hypertensive Herzerkrankung

Die hypertensive Herzerkrankung ist die häufigste Ursache bei Patienten mit Vorhofflimmern. Zwar erhöht sich das Risiko nur um das 1,4fache, da jedoch Bluthochdruck eine weit verbreitete Erkrankung ist, ergibt sich eine hohe absolute Zahl an Patienten mit Vorhofflimmern [39, 42].

1 Einleitung

1.1.3.2 Rheumatische Herzerkrankungen

Rheumatische Herzerkrankungen sind in Europa und anderen Industrieländern immer seltener geworden. Trotz allem sind sie mit einer hohen Prävalenz von Vorhofflimmern assoziiert [22, 60]. So haben z.B. Patienten mit einer Mitralstenose, mitralen Reflux und tricuspidalen Reflux zu 70% Vorhofflimmern, Patienten mit einem isolierten mitralem Reflux immerhin noch zu 16% Vorhofflimmern.

1.1.3.3 Akutes Koronarsyndrom und koronare Herzerkrankung

Bei Vorhofflimmern kann es sich auch um ein Zeichen einer akuten myokardialen Ischämie handeln. In einer prospektiven Kohortenstudie von 255 Patienten, die sich in einem einzigen Notfallzentrum mit der Diagnose eines Vorhofflimmerns vorstellten, fand man folgendes heraus: 190 Patienten wurden in das Krankenhaus eingewiesen, 109 Patienten davon wurden der Standardprozedur für die Sicherung eines Myokardinfarkts unterzogen und 6 Patienten hatten tatsächlich einen Myokardinfarkt. Dabei handelte es sich um 5,5% der Untersuchten und immerhin 2,4% der gesamten Gruppe [93].

Die koronare Herzerkrankung ist normalerweise nicht mit Vorhofflimmern assoziiert. Entscheidend für ein Auftreten sind meistens Komplikationen, wie der Myokardinfarkt oder eine Mitralinsuffizienz. Vorhofflimmern tritt vorübergehend bei 6 - 10% der Patienten mit einem Myokardinfarkt auf, welcher sekundär zu einer atrialen Ischämie, zu einer Dilatation oder zu einem Klappenfehler führt [18, 23, 46, 82, 87]. Bei dieser Gruppe von Patienten handelt es sich oft um Patienten mit einer schlechten Prognose, da meistens Komorbiditäten und ein hohes Alter vorliegen. Die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer chronisch stabilen koronaren Herzerkrankung ist wesentlich niedriger [9, 43]. So hatten in der Coronary Artery Surgical Study (CASS) mit 18.000 Patienten, bei denen angiographisch eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert wurde, nur 0,6% Vorhofflimmern. Wobei es sich bei diesen Patienten vornehmlich um chronisches Vorhofflimmern handeln dürfte [9].

1 Einleitung

1.1.3.4 Kongenitale Herzfehler

Verschiedenste kongenitale Herzfehler können zu Vorhofflimmern führen. Beispiele hierfür sind unter anderem der Vorhofseptumdefekt, der Ventrikelseptumdefekt, der persistierende Ductus Arteriosus Botalli, die Fallot'sche Tetralogie, die Pulmonalarterienstenose und die Transposition der großen Arterien. Bei Erwachsenen mit einem Vorhofseptumdefekt beobachtet man in ca. 20% der Fälle Vorhofflimmern [79].

1.1.3.5 Herzoperationen

Vorhofflimmern kommt auch in Zusammenhang mit Operationen am Herzen vor. Die häufigsten davon betroffenen Operationen sind Koronar-Bypässe und Herzklappen-Operationen. So fand man in der frühen postoperativen Phase bei 30 bis 40% der Patienten nach einem Koronar-Bypass [19, 48, 58, 64], bei 37 bis 50% nach einer Herzklappen-Operation [4, 19, 48] und bei nicht weniger als 60% einer gekoppelten Operation beider Verfahren diese Herzrhythmusstörung [19, 48]. Häufig ist das Vorhofflimmern selbstlimitierend, und bildet sich in 15 bis 30% der Fälle innerhalb von 2 Stunden und in 80% der Fälle innerhalb von 24 Stunden zurück [48].

1.1.3.6 Dilatative Kardiomyopathie

Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie kommt Vorhofflimmern mit einer Häufigkeit zwischen 15 bis 20% vor [10]. Die prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern hängt dabei in starkem Maße vom Grad der Herzmuskelerkrankung ab. Wenn Patienten nur eine leichte Funktionseinschränkung aufweisen, dann ändert sich weder die Mortalität, noch die Morbidität [10]. Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Kardiomyopathie stellt jedoch Vorhofflimmern einen unabhängigen Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod dar [52].

1.1.3.7 Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie ist die Häufigkeit von Vorhofflimmern ähnlich der dilatativen Kardiomyopathie. Man nimmt an, dass sie sich zwischen 10 und 28% bewegt [11, 29, 63]. Es ist noch unklar, ob Vorhofflimmern eine prognostische Bedeutung für diese Patienten besitzt, jedoch wird

1 Einleitung

Vorhofflimmern bei der obstruktiven Variante der hypertrophen Kardiomyopathie häufig sehr schlecht toleriert.

1.1.3.8 Hyperthyreose

Ein weiterer Faktor, der Vorhofflimmern verursachen kann, ist die Hyperthyreose. So findet man bei 20 bis 25% der Patienten mit Hyperthyreose auch Vorhofflimmern. Auffällig ist, dass dieser Zusammenhang selten in einem Alter unter 30 Jahren auftritt [86]. Der Mechanismus ist noch unbekannt, aber es ist möglich, dass er mit einem erhöhten Automatismus und einer erweiterten ausgelösten Aktivität der Kardiomyozyten der Pulmonalvenen zusammenhängt. Damit können sie einen ektopen, flimmernauselnden Schrittmacher darstellen [13]. Ein erhöhter β -adrenerger Tonus scheint teilweise für die Entwicklung der Arrhythmie verantwortlich zu sein und zu einer schnelleren ventrikulären Antwort beizutragen. Des Weiteren erhöht ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern in Tierexperimenten, selbst wenn die β -Rezeptoren oder der Vagus blockiert sind [2]. Es ist denkbar, dass diese Beobachtung auch auf Menschen übertragen werden kann.

1.1.3.9 Entzündungen

Die hohe Inzidenz von Vorhofflimmern nach Herzchirurgie lässt vermuten, dass entzündliche Prozesse, wie eine Peri- oder Myokarditis, eine Rolle bei der Entstehung spielen. Dies wurde in einer Fall-Kontroll-Studie geprüft. Innerhalb des 24-stündigen Testzeitraumes wurden bei 131 Patienten mit Vorhoffarrhythmie und bei 71 Kontroll-Patienten mit Sinusrhythmus das CRP gemessen [17]. Bei Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern war das CRP signifikant höher: Der Serumspiegel der Vorhofflimmer-Patienten lag bei 0,21 mg/dl und bei den Kontrollpatienten bei 0,10 mg/dl ($p < 0,001$).

1.1.3.10 Medikamente

Verschiedene Medikamente können ursächlich für die Entstehung von Vorhofflimmern verantwortlich sein. Typische Vertreter sind Theophyllin [81], Koffein und Adenosin [76], die alle einen erhöhten Vagustonus zur Folge haben. Adenosin wird intravenös zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien gegeben. In einer Studie

1 Einleitung

mit 200 fortlaufenden Patienten mit paroxysmaler supraventrikulärer Arrhythmie beendete die intravenöse Bolusgabe von 12 mg Adenosin die Arrhythmie in 99% der Fälle. Jedoch kam es in 12% (24 Patienten) zu Vorhofflimmern oder zu Vorhofflimmern mit Vorhofflattern [76].

1.1.3.11 Familiäres Vorhofflimmern

Als familiäres Vorhofflimmern wurde eine Form, die autosomal dominant vererbt wird, beschrieben. In der Genanalyse stellten sich verschiedene Loci dar: 10q22-q24, 11p15.5 und 6q14-16 [7, 14, 24]. Der letzte Locus ist mit einer Mutation im KVLQT1 (KCNQ1) Gen verbunden. Das entstehende Protein ist die α -Untereinheit des langsamen auswärts gerichteten Kaliumkanals. Das Aktionspotential in den Myozyten wird durch diese Mutation während der Refraktärzeit verringert. Die Mutation kann damit Vorhofflimmern sowohl einleiten, als auch aufrechterhalten. Andere Mutationen in diesem Gen, welche mit einem Verlust der Funktion einhergehen, sind mit dem long QT Syndrom Typ I vergesellschaftet [14].

1.1.3.12 Idiopathisches Vorhofflimmern

Patienten ohne eine strukturelle Herzerkrankung können paroxysmales oder ständiges Vorhofflimmern haben. In diesem Fall nennt man es idiopathisches Vorhofflimmern. Typischerweise sind die Patienten jünger, als Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung. Am häufigsten sind es junge Männer mit geringer Symptomatik, wobei die Prognose jedoch gut ist.

1.1.4 Pathophysiologie

Trotz der hohen Vielfalt an auslösenden Grunderkrankungen entsteht ein fast identisches Bild des Vorhofflimmerns selbst. Daher vermutet man ähnliche pathophysiologische Vorgänge hinter den verschiedenen Erkrankungen. An dieser Stelle sollen die gängigsten Modelle vorgestellt werden.

1.1.4.1 Geschichtliche Grundlagen

Die ersten Erklärungsversuche zur Entstehung des Vorhofflimmerns gehen auf den Beginn des 20. Jahrhunderts zurück. Winterberg [85] vermutete 1907, dass

1 Einleitung

der Ursprung schnell feuernde Herde im rechten Vorhof sind. Kurz darauf im Jahr 1914 kam Mines [53] zu einer Theorie, welche eine kreisende Erregung, also einen Reentry, annahm und noch im selben Jahr vermutete Sir Thomas Lewis [45, S.319-374], dass Vorhofflimmern ähnlich einem Vorhofflattern sei, jedoch der Erregungskreis schneller durchlaufen wird. Er begründete dies mit einer kürzeren Erregbarkeit. Bis in die späten fünfziger Jahre dienten diese Modelle zur Erklärung. Als dann die multiple Wavelet-Hypothese von Moe und Abildskov [54] aufkam, änderte sich das Bild von Vorhofflimmern. Es wurde nun als die zufällige Ausbreitung multipler kleiner Wellen, den Wavelets, verstanden, welche unabhängig von dem auslösenden Ereignis waren. In den siebziger Jahren machte die Technologie einen weiteren Fortschritt, und es war durch hochauflösendes Mapping möglich, die Ausbreitungsmuster von Vorhofflimmern genauer zu analysieren. Im Jahr 1973 demonstrierte Maurits Allessie et al. [1] eine rotierende Aktivierung in einem isolierten atrialen Muskel. Fünf Jahre später definierte Art Winfree [84] den Rotor als ein stabiles rotierendes Reaktionsmuster, welches einen Punkt umkreist. Diese Arbeiten stellen die Grundlagen für das heutige Bild des Vorhofflimmerns dar.

1.1.4.2 Ventrikuläre Modelle

Es gibt ventrikuläre Modelle, die denen des Vorhofes sehr ähnlich sind. Grundlegende Eigenschaften der Wellenentstehung und Ausbreitung scheinen identisch, weshalb sie in dieser Arbeit in die Betrachtung der Pathophysiologie miteinbezogen wurden.

In einer Studie von Chen et al wurden 24 Episoden von Kammerflimmern an acht Langendorff-perfundierten Kaninchenherzen untersucht [12]. Gleichzeitig zur optischen Aufzeichnung wurden EKGs geschrieben und die Daten mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) untersucht. In 21 von 24 Episoden konnte eine räumlich zeitliche Periodizität gefunden werden. Ein kompletter epikardialer Reentry wurde in 3 Episoden beobachtet. Die Zykluslänge dieser diskreten Regionen korrelierte stark mit der dominanten Frequenz des optischen Pseudo-EKGs. Die Lebensdauer und Dynamik von Wavelets wurde mittels einer neuen Methode von phasischem Mapping dargestellt, welches die Identifikation von phasischen Singularitätspunkten als Flanken individueller Wavelets erlaubte. Die Lebensdauer der Singularitätspunkte war kurz ($14,7 \pm 14,4ms$) und 98% existier-

1 Einleitung

ten für weniger als eine Rotation. Außerdem gab es bei der Aufzeichnung mehr Wellen, welche in das Beobachtungsfenster eintraten als solche, die austraten. Alle Resultate legen nahe, dass anhaltende stabile Herde für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Kammerflimmern notwendig sind. Multiple Wavelets, die aus Wellenabbrüchen resultieren, scheinen nicht für die Aufrechterhaltung dieser Arrhythmie verantwortlich zu sein. Sie sind eher ein Resultat des Abbruches einer hochfrequenten Aktivierung von einem dominanten Reentry.

In einer Studie von Zaitsev et al an koronarperfundierte Schafsherzen wurde versucht, die Organisation des Kammerflimmerns zu quantifizieren [91]. Über 20.000 Stellen von stimuliert fibrillierendem Kammermyokard wurden optisch aufgezeichnet und mittels FFT untersucht. Es wurden Karten der dominanten Frequenzen erstellt. Auf einer typischen Karte fand man $8,2 \pm 3,6$ verschiedene Bereiche von einheitlichen dominanten Frequenzen. Die dominanten Frequenzen in angrenzenden Bereichen hatten oft ein Verhältnis von 1:1, 3:4 oder 4:5, was einem intermittierenden Wenckebach ähnlichem Block an den Gebietsgrenzen entsprach. Die entstehenden Muster konnten bis zu einigen Minuten andauern. Weiterhin standen die Muster auf der endo- und epikardialen Seite in keiner Beziehung. Ein kompletter Reentry konnte nur in drei Episoden beobachtet werden. Daher wurde vermutet, dass der zugrunde liegende Mechanismus ein intramuraler Reentry sei, der auf Gewebsungleichheiten zurückzuführen ist.

In einer Studie von Wu et al. wurden zwei verschiedene Typen von ventrikulärer Fibrillation in isolierten Kaninchenherzen dargestellt [89]. Der Typ I (schneller Typ) ist durch das Vorhandensein multipler wandernder Wavelets gekennzeichnet. Der Typ II (langsamer Typ) zeigt eine räumliche und zeitliche Periodizität. Um diese Typen genauer zu betrachten, wurden in einer weiteren Studie multiple Episoden von ventrikulären Fibrillationen Typ II in 22 Kaninchenherzen induziert [88]. Während der ventrikulären Fibrillation Typ II war eine einzelne spiralförmige Welle (n=19) und/oder ein epikardiales Durchbruchmuster (n=11) in 14 Herzen vorhanden. Die Spiralwellen wanderten langsam zum Papillarmuskel des linken Ventrikels oder waren gleich dort verankert. Die Analyse der dominanten Frequenz ergab, dass die höchsten lokalen dominanten Frequenzen jeweils in der Nähe des Papillarmuskels auftraten. Es gab eine sehr gute Korrelation zwischen den dominanten Frequenzen der Spiralwellen und Durchbruchmuster und den dominanten Frequenzen des gleichzeitig aufgezeichneten Pseudo-EKGs

1 Einleitung

während einer ventrikulären Fibrillation Typ II. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl stationäre, als auch langsam driftende Mutter-Rotoren zu einer ventrikulären Fibrillation Typ II führen können.

Zusammenfassend kann man zwei verschiedene Muster feststellen. Einmal wandernde Erregungswellen, welche sich scheinbar unorganisiert über den Ventrikel ausbreiten und weder räumliche noch zeitliche Stabilität besitzen. Auf der anderen Seite scheint es räumlich und zeitlich stabile Frequenzzentren zu geben, welche dem Bild eines Rotors entsprechen.

1.1.4.3 Atriale Modelle

In den atrialen Modellen erwartet man ein ähnliches Bild, wie im ventrikulären Myokard. Dieses Bild kann jedoch nicht ohne Weiteres übernommen werden, da anatomische Unterschiede in den Leitungsbahnen sowie der Zu- und Abfluss aus den Herzhöhlen unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Aus dem selben Grund wird in dieser Arbeit bei den atrialen Modellen zwischen tierischen und humanen unterschieden, da diese nicht uneingeschränkt übertragbar sind.

Tiermodelle Skanes et al. versuchten die räumliche und zeitliche Periodizität während eines Vorhofflimmerns zu demonstrieren [73]. An sechs Langendorff-perfundierten Schafsherzen wurden mittels hochauflösender Videoaufzeichnungen, EKG und Spektralanalyse, 20 Flimmerepisoden untersucht. Die gewonnenen Bilder wurden mittels FFT bearbeitet. Ein Beleg für die Periodizität konnte in 12 von 20 optischen Aufnahmen im rechten Vorhof und in allen Aufnahmen (n=19) im linken Vorhof gefunden werden. Die Zykluslänge der periodischen Wellen entsprach den dominanten Frequenzen der zugehörigen optischen Pseudo-EKGs und die dominante Frequenz des linken Vorhofs alleine entsprach dem globalen bipolaren atrialen Elektrogramm. In speziellen Beispielen konnte der Ursprung der periodischen Aktivität als Rotor in der epikardialen Oberfläche oder als ein periodischer Durchbruch eines transmuralen Reentry dargestellt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Aktivität im linken Vorhof stets schneller oder gleich schnell dem rechten Vorhof war. Damit wird die Vermutung gestützt, dass der Ursprung dieser Arrhythmie im linken Vorhof liegt. In über 70% der Fälle lag der Ursprung der periodischen Aktivität allerdings außerhalb des optischen Messfeldes.

1 Einleitung

In einer Folgestudie von Mandapati et al [51] mit sieben Langendorff-perfundierten Schafsherzen sollten nun Rotoren identifiziert werden, welche in der ersten Studie nicht dargestellt werden konnten. In einer Analyse von 35 Vorhofflimmer-Episoden konnte im linken Vorhof eine räumlich zeitliche Periodizität dargestellt werden. Wirbel mit einer kompletten Rotation fanden sich nur im linken Atrium, wobei die mittlere Rotationsdauer bei 68,6 ms ($\approx 14,7$ Hz) lag. Die Rotationsdauer der Rotoren korrelierte mit der dominanten Frequenz der optischen Pseudoelektrogramme. Dies deutet stark darauf hin, dass die Rotoren einen starken Einfluss auf die Entstehung der dominanten Frequenz der optisch gemappten Regionen und damit am Vorhofflimmern haben. Der Rotorenumfang betrug $10,4 \pm 2,8$ mm und war folglich sehr klein. Die größten dominanten Frequenzen fanden sich meistens im posterioren linken Vorhof (80%), welcher die Pulmonalvenenregion einschließt. Diese Region scheint damit kritisch für die Entstehung von Vorhofflimmern zu sein.

Wu et al [90] induzierte in einer Studie an sechs Hunden ein anhaltendes Vorhofflimmern für einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden. An fünf Hunden wurde ein computerisiertes Mapping mit 480 Elektroden durchgeführt, wobei die komplette freie epikardiale Oberfläche, das Marshall-Ligament und die Pulmonalvenen abgeleitet wurden. In einem Vergleich der dominanten Frequenzen in der FFT konnte festgestellt werden, dass diese in den freien Wänden vom linken und rechten Vorhof jeweils niedriger waren, als im Marshall-Ligament oder den Pulmonalvenen. Des Weiteren konnte man sowohl wandernde Wavelets, als auch organisierte kreisende Erregungen während eines anhaltenden Vorhofflimmerns nachweisen. Daraus wurde geschlossen, dass Vorhofflimmern von diesen anatomischen Strukturen abhängig ist. Da die Zykluslängen im linken Atrium kürzer waren, stellt dieser wahrscheinlich den Ursprung der schnellen Aktivierung dar.

In einer anderen Studie von Zhou et al [92] wurde bei sechs Hunden ein anhaltendes Vorhofflimmern (>48 Stunden) induziert. Hochauflösendes, computerisiertes Mapping wurde im linken Vorhof und den Pulmonalvenen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine sich wiederholende Erregung in allen Vorhöfen sowie in 12 von 18 gemappten Pulmonalvenen. Die Aktivierung hatte ihren Ursprung in der Mitte der Pulmonalvene und pflanzte sich in den linken Vorhof und die distale Pulmonalvene durch Leitungsblockierungen weiter aus. Des Weiteren waren die Zykluslängen in der Pulmonalvene und

1 Einleitung

der linksatrialen Hinterwand (inklusive dem Marshall-Ligament) kürzer, als die der links- und rechtsatrialen Vorderwand. Dies stützt die Hypothese, dass sowohl die Pulmonalvenen, als auch das Marshall-Ligament Ursprünge von Vorhofflimmern sind. In den Pulmonalvenen und dem Marshall-Ligament finden sich venöse Muskelfasern, welche eine Verbindung zum linken Vorhof besitzen. Bei einer Auflösung von einem Millimeter konnte gezeigt werden, dass es fokale Entladungen innerhalb der Pulmonalvenen gab, welche mit einer aktiven Beteiligung der venösen Muskelfasern bei der Aufrechterhaltung von anhaltendem Vorhofflimmern vereinbar waren. Laut Spach et al ist im menschlichen Atrium eine Fläche von 50 mm^2 notwendig, um einen Microreentry zu unterhalten [74]. Demnach müsste eine Auflösung von einem Millimeter reichen, um einen Microreentry darzustellen. Das Fehlen von Anzeichen für ein Microreentry in der gemappten epikardialen Oberfläche war ein weiteres interessantes Ergebnis. Die histologischen Untersuchungen zeigten, dass die venösen Muskelfasern innerhalb der Pulmonalvenen dünner als ein Millimeter waren. Damit ist ein transmuraler Reentry mit epikardialen Durchbrüchen ein unwahrscheinlicher Mechanismus für die fokalen Aktivierungsmuster.

Arora et al [3] untersuchten 33 koronarperfundierte Vorhöfe von normalen Hunden. Die Areale der Pulmonalvenen von vier cm^2 Größe wurden programmiert stimuliert und optisch gemappt. Damit konnten gleichzeitig 256 Aktionspotentiale abgeleitet werden. In den proximalen Pulmonalvenen war es möglich, eine Verlangsamung der Überleitung im Vergleich zum Rest der Vene einschließlich Epi- und Endokard, darzustellen. Eine verstärkte Repolationsheterogenität konnte ebenfalls gezeigt werden. Dabei war die Aktionspotentialdauer bei 80% der Repolarisation (APD80) im Pulmonalvenenendokard am längsten. Die Zone der langsamsten Überleitung lag ungefähr 0,5 cm proximal der Zone mit der längsten APD80. Leitungsblöcke in den proximalen Pulmonalvenen waren in 60% der Fälle von einer Reentry-Erregung begleitet. In jedem Fall, in dem das Kopplungsintervall APD80 erreichte, scheiterte die Ausbreitung. Das Gebiet des Leitungsblockes war klein und immer nahe, aber nie in der Zone, der langsamsten Überleitung in den Pulmonalvenen. Es kam zu einer unidirektionalen Blockierung der Ausbreitung der Wellenfront mit einer Wellenausbreitung in die Zone der langsamsten Überleitung. Die Überleitung in dieser Zone war langsam genug, damit sich die blockierte Region erholen konnte und eine kreisende Erregung

1 Einleitung

startete. Die komplette Reentry-Schleife konnte optisch dargestellt werden und hatte eine Zykluslänge von $155 \pm 30ms$. Unter Gabe von Isoproterenol konnten auch anhaltende fokale Entladungen beobachtet werden, wobei jeder Focus nahe der Pulmonalvenen war.

Berenfeld et al [6] demonstrierten die Fortleitung einer Stimulation des Bachmann'schen Bündels an sechs Schafsherzen. Die koronar perfundierten Herzen wurden dabei endo- und epikardial optisch abgebildet. Die Stimulation wurde langsam von zwei Hz beginnend gesteigert. Im Bereich von zwei bis fünf Hz pflanzte sich der Impuls mit einer relativ hohen und gleichmäßigen Geschwindigkeit entlang der Crista terminalis und den Ästen der pektinen Muskulatur fort. Bei höheren Stimulationsraten wurde die Überleitung immer ungleichmäßiger und ab einer Frequenz von ca. 6,5 Hz kam es zu intermittierenden Blockaden. Bei dieser Abbruchfrequenz kam es von Schlag zu Schlag zu einer vollständig unterschiedlichen Ausbreitung im rechten Vorhof. Es entstand eine fibrillierende Überleitung. Eine 1:1 Überleitung konnte nur unterhalb 6,7 Hz gefunden werden und entspricht elektrophysiologisch einem Vorhofflattern.

Humane Modelle Die klassische Diagnose von Vorhofflimmern wird im EKG gestellt. Vorhofflimmern gilt als bewiesen, wenn man einen P-Wellen Verlust mit gleichzeitigem Ersatz durch fibrillierende Wellen mit variierender Frequenz, Amplitude und Morphologie feststellt. Dabei kann das Bild jedoch selbst bei ein und demselben Patienten variieren. In einem Ansatz von Raine et al. [62] wurde bei 20 Patienten eine Frequenzanalyse mittels FFT von einem 12-Kanal Oberflächen EKG gemacht. Es zeigte sich, dass es zur Beurteilung und Hilfestellung während einer medikamentösen Therapie hilfreich ist. Es lässt sich die zeitliche Reaktion am Herzen genauer quantifizieren. Hinsichtlich der Pathophysiologie lassen sich dagegen keine genauen Aussagen treffen, da es sich um rein deskriptive Charakteristika handelt, ohne genauen Bezug zur räumlichen Verteilung. Damit kann das EKG nur beschränkt auf den Entstehungsmechanismus der Erkrankung hinweisen, liefert aber nicht die Ergebnisse einer elektrophysiologischen Untersuchung.

Lazar et al [44] zeigten bei 31 Patienten, welche mindestens einen Monat persistentes oder paroxysmales Vorhofflimmern hatten, dass die dominanten Frequenzen der FFT-Analyse im linken Vorhof signifikant höher als im rechten Vorhof sind. In der Reihenfolge hatte die Grenze zwischen Pulmonalvenen und

1 Einleitung

linkem Vorhof die höchsten dominanten Frequenzen ($6,2 \pm 0,8$ Hz). Mittlere Frequenzen fand man im Koronarsinus und die niedrigsten Frequenzen lagen an der posterioren Wand des rechten Vorhofes ($5,5 \pm 0,7$ Hz bzw. $5,1 \pm 0,6$ Hz).

Fujiki et al [26] zeichneten bei 22 Patienten (10 paroxysmales Vorhofflimmern, 12 persistentes Vorhofflimmern) mittels elektrophysiologischer Methoden Elektrogramme von der freien rechten Vorhofwand auf. Die Daten wurden mittels FFT bearbeitet. Die mittlere Zykluslänge bei paroxysmalem Vorhofflimmern ($178 \pm 26ms$) war signifikant größer als bei persistierendem Vorhofflimmern ($139 \pm 16ms$), wobei die Variabilität bei paroxysmalem Vorhofflimmern signifikant höher war. Länger bestehendes Vorhofflimmern scheint die Zykluslänge zu verkürzen und spricht damit für ein atriales Remodeling [26].

Nrepepa et al [55] demonstrierten in ihrer Arbeit an 21 Vorhofflimmerpatienten (10 paroxysmales AF, 11 persistierendes AF) die regionalen Unterschiede im Grad der Organisation von Vorhofflimmern. Es wurden sowohl während der Entstehung, als auch während anhaltendem Vorhofflimmern die Signale mit einem 64-Elektroden-Basket-Katheter aufgezeichnet. Patienten mit einem paroxysmalem Vorhofflimmern zeigten eine grösser Zykluslänge und stärkere regionale Unterschiede, als Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Weiterhin gab es einen Unterschied in der Anzahl der Zyklen, welche zwischen normaler Erregung und der ersten fibrillierenden Aktivität lagen. Persistierendes Vorhofflimmern brauchte im Mittel ca. 2 Zyklen weniger zur Initiation, als paroxysmales Vorhofflimmern ($6,3 \pm 2,7$ Zyklen bei paroxysmalem AF vs $4,2 \pm 1,0$ Zyklen bei persistierendem AF, $p=0,226$). Dieser intermittierende Rhythmus scheint daher eine wichtige Rolle bei der Initiation von Vorhofflimmern durch Generatorregionen zu spielen. Die häufigste Lokalisation dieser Generatoren fand sich im posterioren linken Vorhof.

Pachon et al [57] stellten in ihrer Arbeit eine neue Methode zur Radiofrequenzablation von paroxysmalem Vorhofflimmern dar. Untersucht wurden 34 Patienten mit Vorhofflimmern und sechs Patienten ohne Vorhofflimmern, die die Kontrollgruppe bildeten. Zwei Katheter wurden transeptal in den linken Vorhof eingeführt und alle außerhalb der Pulmonalvenen gelegenen Bereiche, die eine Rechtsverschiebung im FFT zeigten, wurden ablatiert. Diese Bereiche wurden als Vorhofflimmer-”Nester” bezeichnet. Es konnten zwei verschiedene Typen von atrialem Muskelgewebe anhand von FFT-Analyse identifiziert werden: kompaktes

1 Einleitung

und fibrillierendes Myokard, welche das Substrat für die Vorhofflimmer-”Nester” darstellen. Das kompakte Myokard besitzt eine normale Überleitung, eine große Anzahl zellulärer Verbindungen sowie lang anhaltende Refraktärzeiten und zeichnet sich durch eine Linksverschiebung im FFT aus. Fibrillierendes Myokard hingegen zeigt eine anisotropische außerphasige Überleitung, weniger zelluläre Verbindungen, kurze Refraktärzeiten und eine segmentierte Rechtsverschiebung im FFT. Während kompaktes Myokard der prädominante Muskeltyp im Herzen ist, findet sich fibrillierendes Myokard hingegen vor allem in Grenzbereichen, wie nervalen Verbindungen, Veneneingängen, dem Vorhofseptum, dem linksatrialen Dach und in pathologisch veränderten Geweben. Es scheint möglich, dass sich kompaktes in fibrillierendes Myokard umwandelt. Dies liegt vor allem am Verlust der zellulären Verbindungen. Des Weiteren zeigten Vorhofflimmer-”Nester” während des Flimmerns eine höhere Frequenz, als das sie umgebende Gewebe. Im Vergleich der Spektralanalyse des linksatrialen Epikards zeigte kompaktes Myokard eine Grundfrequenz mit einer höheren Kraft, als fibrillierendes Myokard. Zusätzlich kommen in fibrillierenden Myokard mindestens drei prominente Frequenzen vor, eine Grundfrequenz und zwei wichtige Harmonien. Vorhofflimmer-”Nester” fanden sich bei allen Patienten mit Vorhofflimmern, jedoch nur bei einem Patienten der Kontrollgruppe. Damit kommt fibrillierendes Myokard als eine mögliche Ursache für Vorhofflimmern in Betracht.

Stabile et al [75] prüften mittels Radiofrequenzablation einen anatomischen Ansatz, in dem die Wichtigkeit der Pulmonalvenenregion für die Entstehung von Vorhofflimmern im Vordergrund stand. Bei 51 Patienten mit Vorhofflimmern wurde versucht, die Pulmonalvenen elektrisch zu isolieren. Die mittlere Anzahl der ablatierten Pulmonalvenen pro Patient lag bei $1,6 \pm 1,3$. In dem Beobachtungszeitraum von $16,6 \pm 3,9$ Monaten waren 41 der Patienten (80,4%) frei von atrialen Arrhythmien. Des Weiteren konnte jedoch im Mapping gezeigt werden, dass nur 40% der ablatierten Pulmonalvenen komplett elektrisch isoliert wurden.

Die Bedeutung der Pulmonalvenen bei Vorhofflimmern wurde weiterhin von Deisenhofer [20] et al an 75 Patienten mit paroxysmalem ($n=69$) und persistierendem ($n=6$) Vorhofflimmern gezeigt. Mittels eines zirkumferentiellen Mapping-Katheters wurden 226 Pulmonalvenen untersucht. Von den 195 Venen, welche typische Pulmonalvenenpotentiale zeigten, wurden 173 elektrisch isoliert. Nach einem mittleren Follow-Up von 230 ± 133 Tagen zeigten 38 der 75 Patienten Si-

1 Einleitung

nusrhythmus (51%). Während des Follow-Up wurde bei 30 Patienten (40%) eine Reablation wegen eines Rezidives durchgeführt. Es zeigt sich bei 27 Patienten eine erneute elektrische Verbindung zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof.

Ob es sich bei einem anatomischen Ansatz um einen klinisch sinnvollen Endpunkt handelt, prüften Oral et al [56] in ihrer Studie. Dabei zeigte sich, dass das klinische Ergebnis besser ist, wenn zusätzlich zur Pulmonalvenenablation Punkte mitbehandelt werden, welche ein fraktioniertes Elektrogramm aufweisen. Dies spricht für eine multifokale Genese des Vorhofflimmerns.

Sahadevan et al [67] stellten die Hypothese auf, dass der Grund für Vorhofflimmern nach einer offenen Herzchirurgie ein linksatrialer Rhythmusgeber ist. Man ging von einer kurzen Zykluslänge des Rhythmusgebers aus, der zu einer fibrillierenden Überleitung auf das restliche Atrium führt. Untersucht wurden neun Patienten, welche mindestens einen Monat an chronischem Vorhofflimmern litten, wobei acht vor und einer während eines Kardio-Pulmonalen-Bypasses untersucht worden waren. Die aufgezeichneten atrialen Elektrogramme hatten eine Länge zwischen einer und fünf Minuten und sie wurden von 404 epikardialen Elektroden bipolar gegen Extremitätenableitung II oder ein ventrikuläres Elektrogramm abgeleitet. Vier-Sekunden-Segmente wurden jeweils mittels FFT untersucht. Zwei verschiedene Muster konnten dargestellt werden. Beim Ersten wurden Teile des Atrium in konstanten Intervallen mit einer konstanten Zykluslänge erregt. Dabei war die Schlag-zu-Schlag-Morphologie sehr ähnlich. Dieses Muster konnte bei fünf der sieben Patienten im linken Vorhof und bei einem der sieben Patienten im rechten Vorhof nachgewiesen werden. Die Frequenz variierte im FFT zwischen 3,05 und 7,30 Hz. Das zweite Muster zeigte weder eine regelmäßige Aktivierung, noch eine konstante Zykluslänge und konnte bei zwei von neun Patienten nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass das erste Muster eine der möglichen Ursachen für eine fibrillierende Überleitung bei Patienten mit Vorhofflimmern ist.

In der Studie von Todd et al [80] war es das Ziel, eine komplette elektrische Isolation zu erreichen. 14 Patienten mit einem medikamentenrefraktären Vorhofflimmern unterzogen sich einer chirurgischen Pulmonalvenenisolation. Die komplette Isolation konnte bei 13 von 14 Patienten nachgewiesen werden, und in der Folgezeit von $25,1 \pm 11,9$ Monaten kam es bei keinem der Patienten zu einem Wiederauftreten von Vorhofflimmern.

1 Einleitung

In einer Arbeit von Schmitt et al [71] wurden 45 Patienten mit paroxysmalem (n=25) und persistierendem (n=20) Vorhofflimmern auf den Ursprung der Rhythmusstörung hin untersucht. Die Daten wurden im linken und rechten Vorhof mittels Non-Contact-Mapping (n=24) oder einem 64-Elektroden-Basket-Katheter (n=21) aufgezeichnet. Es wurden 94 Vorhofflimmerinitiationen von 38 eindeutigen Foci analysiert. Von diesen Foci befanden sich 20 (53%) in den Pulmonalvenen und 18 (47%) außerhalb der Pulmonalvenen in anderen Bereichen des Vorhofes. Bei 22 Patienten begann Vorhofflimmern reproduzierbar von einem einzelnen Focus. Bei acht Patienten (27%) kam Vorhofflimmern von zwei verschiedenen Foci. Es konnte gezeigt werden, dass 47 % der ektopen Foci, welche Vorhofflimmern auslösten, außerhalb der Pulmonalvenen lagen. Damit scheinen auch andere Bereiche als die Pulmonalvenen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung bei der Entstehung von Vorhofflimmern zu besitzen.

In der Arbeit von Lin et al [47] sollte an 240 Patienten paroxysmales Vorhofflimmern untersucht werden, welches seinen Ursprung nicht in der Pulmonalvenenregion hat. Insgesamt konnten 358 ektople Punkte gefunden werden, wovon 73 (20%) nicht in der Pulmonalvenenregion lagen. Bei diesen 68 Patienten (n=28%) ergab sich folgende Verteilung: linksatriale Hinterwand (n=28, 38,3%), Vena Cava superior (27, 37%), Crista terminalis (n=10, 3,7%), Marshall-Ligament (n=6, 8,2%), Coronarsinus Ostium (n=1, 1,4%) und interatriales Septum (n=1, 1,4%). Die entsprechenden Stellen wurden abladiert und nach einer Follow-up Periode von 22 ± 11 Monaten waren 43 der Patienten (63,3%) ohne Rezidiv von Vorhofflimmern und ohne weitere antiarrhythmische Therapie.

Sanders et al [68] demonstrierten mit Hilfe von Carto - einem System zur seriellen Aufzeichnung von Erregungspotentialen und deren Lokalisation - und FFT den Unterschied zwischen paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern. Bei 32 Patienten wurde jeweils an den Stellen abladiert, an denen sich die dominante Frequenz in der FFT fand. Dabei zeigte sich eine Verlängerung der Vorhofflimmerzykluslänge. Bei 17 von 19 Patienten bei paroxysmalem und bei 0 von 13 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern konnte unter Ablation die Herzrhythmusstörung beendet werden. Daraus wurde geschlussfolgert, dass paroxysmales und permanentes Vorhofflimmern verschiedene Verteilungsmuster aufweisen. Weiterhin scheinen hochfrequente Aktivitäten eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung von paroxysmalem Vorhofflimmern zu haben.

1 Einleitung

1.1.4.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Vorhofflimmern eine Herzrhythmusstörung ist, die vornehmlich linksatrialen Ursprungs ist. In tierischen als auch in humanen Studien konnte gezeigt werden, dass es zur Ausbildung einer kreisförmigen Erregung im Sinne eines Reentries kommt. Typisch dabei ist, dass Geschwindigkeit und Durchmesser der auslösenden Region stark differieren. Die Analyse der Studien zu Vorhofflimmern legt weiterhin nahe, dass die am häufigsten betroffene Region die der Pulmonalvenen ist. Schließlich geht aus den Studien hervor, dass der Übergang vom Bindegewebe zur Muskulatur des Herzens die Entstehung einer ektopen Erregung fördert. Mit geringerer Häufigkeit neigen auch andere Stellen dazu Rotoren entstehen zu lassen. Beispiele hierfür sind das Marshall-Ligament, das Vorhofseptum, die Crista terminalis oder das Koronarsinus Ostium. Diese Erkenntnis ist sowohl für die theoretische Bedeutung dieser Regionen, als auch für eine Therapie wichtig, da durch eine Isolation der genannten Regionen durch Radiofrequenzablation oder Operation der Sinusrhythmus wieder hergestellt werden kann.

2 Problemstellung

Wie eben gesehen, ist es für die erfolgreiche Therapie von Vorhofflimmern bedeutsam, dessen genaue Entstehungsorte zu kennen. Nur so können adäquate interventionelle bzw. chirurgische Methoden angewendet werden. Dies gelingt unter Berücksichtigung zweier Faktoren, nämlich der räumlichen und zeitlichen Verteilung. Im Non-Contact-Mapping können beide Faktoren betrachtet und simultan beurteilt werden. Bei diesem System handelt es sich um eine dreidimensionale simultane Aufzeichnung von Erregungspotentialen aus dem Herzen, welche eine räumliche und zeitliche Zuordnung besitzen. Dies ermöglicht eine präzise Darstellung der Lokalisation von Herzrhythmusstörungen, wie atrialen Tachykardien, Vorhofflattern oder Vorhofflimmern.

Die Auswertung der erhobenen Daten zur räumlichen und zeitlichen Verteilung gibt Impulse für die Wahl der geeigneten Therapie. So kommt etwa im Falle der atrialen Tachykardien, des Vorhofflatterns oder des Vorhofflimmerns häufig eine Radiofrequenzablation in Frage, um den Mechanismus der Arrhythmie auszuschalten.

Bislang werden diese Daten jedoch noch nicht ausreichend berücksichtigt, da die große Menge an Datenmaterial in Form von nicht weniger als 3.360 verschiedenen Erregungspotentialen, die simultan im Non-Contact-Mapping (siehe Kapitel 3.1) erhoben werden, nicht schnell und prägnant genug ausgewertet werden kann. Angesichts der klinischen Realität sind die Zeit der Datenauswertung und die Datenpertinenz wesentlich für die Praxistauglichkeit eines neuen Diagnosesystems.

Die Ergebnisse der in der Einleitung vorgetragenen Studien zeigen, dass es notwendig ist, die pathophysiologischen Zusammenhänge genau zu verstehen, um eine effiziente Therapie planen zu können. Daher war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit, mittels Non-Contact-Mapping die pathophysiologischen Mechanismen darzustellen. Dies bildet angesichts der komplexen Datenmengen bei Vorhofflimmern die Grundlage einer erfolgreichen Ablationstherapie.

2 Problemstellung

Die vorliegende Arbeit will zeigen, wie es mit Hilfe einer computergestützten Frequenzanalyse möglich ist, im Datenschwungel des Non-Contact-Mapping wiederkehrende Frequenzmuster zu finden und auf diese Weise die Suche nach Anomalien zu fokussieren. Es war hierfür notwendig, eine Computeranalyse zu konzipieren und zu programmieren, welche sich der Fast-Fourier-Transformation (FFT) bedient. Die FFT erlaubt es, rhythmische Veränderungen von Erregungsentstehung und Erregungsausbreitung mathematisch zu errechnen. Dadurch ist es möglich, längere Zeitintervalle überschaubar darzustellen.

Jedoch reichen die durch FFT-Analyse erhaltenen Informationen für sich allein noch nicht aus, um die Ablationseffektivität zu optimieren. Dafür ist es weiter erforderlich, die Daten in eine Form zu bringen, die für die Therapiedurchführung eindeutig ist. Dies soll durch einen zweiten Schritt erreicht werden: Ein Programm, das Frequenzanalysedaten dreidimensional auf die Geometrie des linken Vorhofs projiziert. Damit soll es möglich werden, die eingangs genannten wichtigsten beiden Diagnosefaktoren - räumliche und zeitliche Verteilung der Frequenzmuster - genau zu lokalisieren, um die Ablation gezielter durchzuführen.

Es ist erforderlich, die Ergebnisse der beiden Computerprogramme mit den wichtigsten in der Literatur vorkommenden Modelle zu vergleichen und zu validieren.

Bevor jedoch die eigenen Programme zur Frequenzanalyse und geometrischen Darstellung vorgestellt werden, sind Ausführungen zu den in der Literatur bereits vorkommenden Modellen notwendig.

Um das gesteckte Ziel eines verständlichen und eindeutigen Einsatzes des Non-Contact-Mappings zu erreichen, wurde die folgende Aufteilung der Arbeit gewählt:

1. Theoretische Betrachtung der in der Literatur vorhandenen Modelle von linksatrialen Herzrhythmusstörungen
2. Datenerhebung von Patienten mit linksatrialen Herzrhythmusstörungen mittels Non-Contact-Mapping im Deutschen Herzzentrum München
3. Erstellung eines Computerprogramms zur Analyse der Patientendaten
4. Beurteilung der Patientendaten mittels des Computerprogrammes
5. Vergleich der Ergebnisse mit in der Literatur vorkommenden Modellen

3 Material und Methodik

Am Beginn der Ausführungen zu Material und Methodik der vorliegenden Arbeit sollen theoretische Ausführungen zum Non-Contact-Mapping und zur Frequenzanalyse stehen. Danach erfolgt eine Darstellung der Patienten. Im Hauptteil wird die entwickelte Software, d.h. das Frequenzanalyse- und Geometrieprogramm vorgestellt.

3.1 Non-Contact-Mapping

Das Non-Contact-Mapping ist ein Verfahren zur invasiven Diagnostik von Herzrhythmusstörungen. Es ermöglicht die simultane Aufzeichnung von Erregungspotentialen einer untersuchten Herzregion. Zum genaueren Verständnis soll zunächst in Erinnerung gerufen werden, wobei es bei dieser Methode geht. Die Ausführungen orientieren sich an dem System Ensite 3000 von Endocardial Solutions Inc. (St. Paul, MN, USA), das für diese Arbeit eingesetzt wurde.

3.1.1 Der Katheter

Zur Untersuchung der Patienten wurde ein 9 French Non-Contact-Mapping-Katheter mit einer Länge von 110 cm benutzt. Der Katheter besitzt eine J-tip oder "pigtail"- Spitze. Damit ist gewährleistet, dass Verletzungen beim Einführen vermieden werden. An der Spitze des Katheters befindet sich ein Latexballon. Nach dem Einbringen ins Herz wird dieser mit einer Mischung aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel gefüllt, wobei das Mischungsverhältnis 7:1 beträgt. Im ausgefalteten Zustand ist dieser Katheter 1,8 cm weit und 4,5 cm lang und besitzt ein Volumen von 7,5 ml. Der Ballon selber ist von einem Drahtnetz bedeckt. Das Netz besteht aus 8 drahtförmigen Elektrodenträgern auf welchen sich 8 Elektroden befinden. Daraus ergeben sich in der Summe 64 isolierte Elektroden. Die Freilegung der Elektroden aus der Drahtisolierung entsteht in

3 Material und Methodik

der Produktion mittels eines kalibrierten Lasers. Oberhalb und unterhalb des Ballons befinden sich zwei Ringelektroden die zur Signalwahrnehmung während der Lokalisationsdiagnostik dienen.

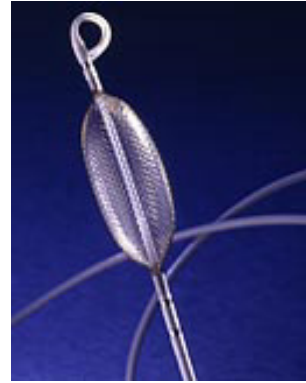


Abbildung 3.1: Katheterschaft leer Abbildung 3.2: Katheterschaft entfaltet

3.1.2 Doppelte transeptale Punktion

Bei Patienten, bei denen kein offenes Foramen ovale, bzw. ein Vorhofseptumdefekt besteht, müssen die Katheter über doppelte transeptale Punktion in den linken Vorhof eingebracht werden. Dazu werden nach Punktion zwei Führungsdrähte durch das Vorhofseptum geschoben. Der Erste dient dem Non-Contact-Mapping-Katheter und der Zweite dem Einbringen einer 8-French-Schleuse. Über die Schleuse kann im nächsten Schritt der Ablationskatheter eingeführt werden [72]. (Abb. 3.3)

3.1.3 Funktion des Non-Contact-Mapping

Nachdem der Katheter ins Herz eingeführt ist, wird er mit einer Verstärkereinheit - der PIU (patient interface unit) - verbunden. Zusätzlich können daran noch ein 12-Kanal Oberflächen EKG sowie andere konventionelle Mappingsonden angeschlossen werden. Die PIU besitzt die Funktion, die einkommenden und ungefilterten Signale zu verstärken und sie dann gemeinsam mit dem Lokalisationssignal an die Computer Workstation (Silicon Graphics-Octane) weiterzuleiten. Das Lokalisationssignal kann auf jede Elektrode einer intrakardial liegenden Sonde gelegt werden. Das Signal hat dabei eine Wellenlänge von 5,68 kHz und

3 Material und Methodik

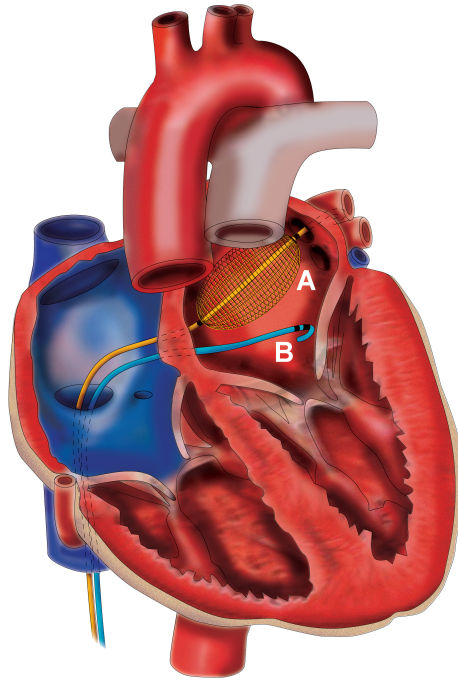


Abbildung 3.3: Darstellung der Katheterlagen im linken Vorhof nach doppelter transseptaler Punktion (A Non-Contact-Mapping-Katheter, B Ablationskatheter)

kann räumlich lokalisiert werden. Auf diese Weise kann man eine dreidimensionale Geometrie rekonstruieren, in welcher die Eregungsausbreitung optisch sichtbar gemacht wird. Zusätzlich werden in 32 Kanälen die Eingangssignale der konventionellen Sonden sowie interpolierte virtuelle Elektrogramme wiedergegeben. Die Aufzeichnungsfrequenz (sampling rate) beträgt dabei 1,2 kHz.

3.1.3.1 Dreidimensionale Rekonstruktion

Zur Erfassung der Geometrie wird von einer freibeweglichen Elektrode ein Signal mit der Wellenlänge von 5,68 kHz emittiert. Nun tastet man mit dem Katheter das Endokard der Herzhöhle ab. Das Signal wird alternierend von den beiden Ringelektroden aufgefangen, wodurch es zur Entstehung eines Stromfeldes kommt. Der Strom generiert eine Spannungsverteilung, die geometrisch mit der Spitze des Katheters in Bezug gesetzt und über die 64 Elektroden gemessen werden kann. Mit Hilfe eines Triangulationsmechanismus ist es jetzt möglich, die dreidimensionalen Koordinaten relativ zum Ballonzentrum zu errechnen.

3 Material und Methodik

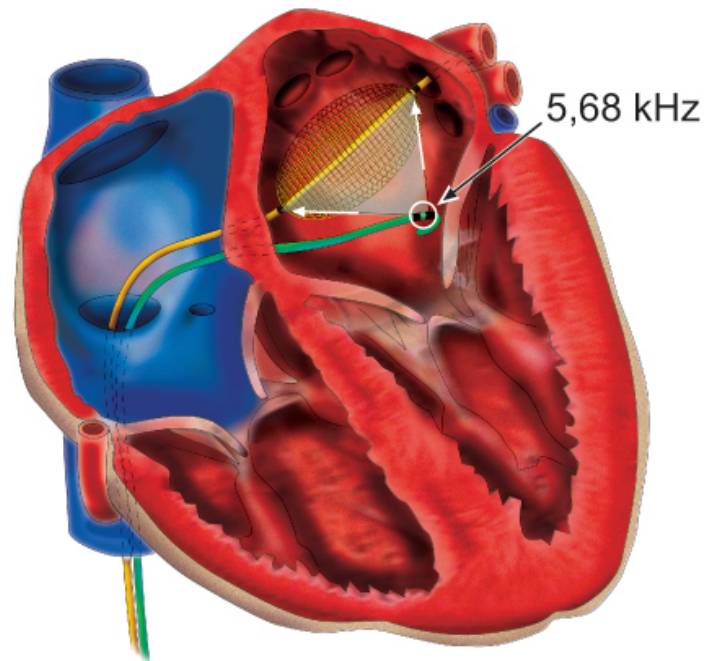


Abbildung 3.4: Mappingkatheter im Herzen mit Aufzeichnung der Signals über die Ringelektroden

Da es während der Bewegung des Katheters ständig zu einer Aufzeichnung kommt, entsteht eine Punktwolke. Die Ränder dieser Wolke entsprechen der Ausdehnung der Herzhöhle. Dabei werden fehlende Bereiche der Herzhöhle interpoliert, um eine komplette räumliche Struktur zu erhalten. Damit man die Werte in eine realistische Geometrie umsetzen kann, werden während der Aufzeichnung nur die entferntesten Punkte einer Richtung gewertet. Auf diese Weise wird das Bild des Cavum gleichzeitig in maximaler Relaxation dargestellt. Man erhält eine Darstellung während des Füllungszeitpunktes der Enddiastole.

In Abhängigkeit von den lokalen Verhältnissen und der Komplexität der Anatomie benötigt man für die Erfassung der Daten zwischen 5 und 10 Minuten. [69]

3.1.3.2 Isopotentialmapping

Nachdem die Geometrie erfasst wurde, können die Isopotentiale der Erregung räumlich dargestellt werden. Es wird ein virtuelles Bild der Herzhöhle generiert. Dieses kann räumlich gedreht werden, um eine optimale Position zur Beurteilung

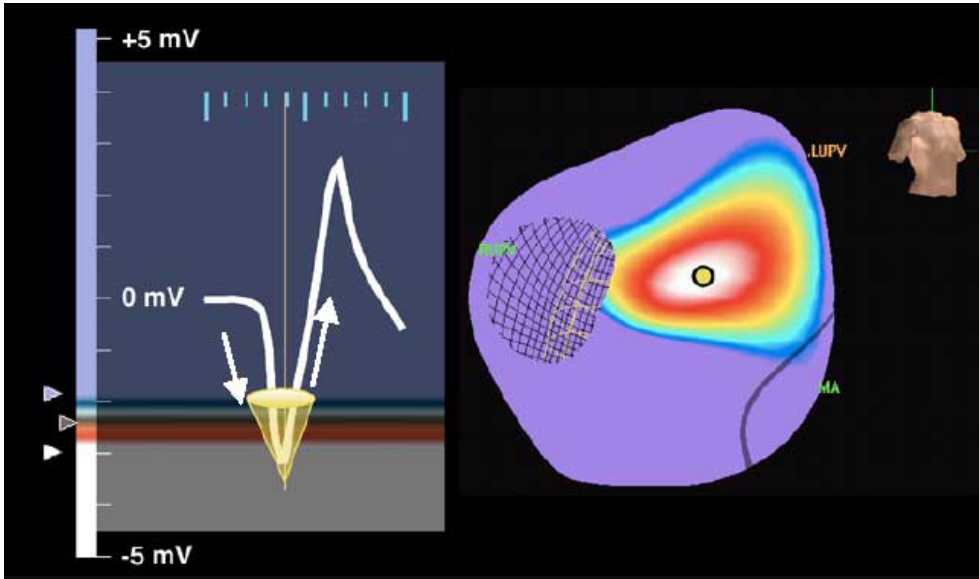


Abbildung 3.5: Isopotentialmapping mittels der Darstellung in einem linken Vorhof: Anhand des linken unipolaren Elektrogrammes kann der Farbverlauf für die rechte dreidimensionale Rekonstruktion festgelegt werden. Der Torso in der linken oberen Ecke zeigt dabei die Ausrichtung des Vorhofes.

der Erregungsausbreitung zu bekommen. Die Ausbreitung wird im vorliegenden Programm farblich kodiert. Der Benutzer kann die Grenzen selber wählen, wobei Lila die obere Amplitudengrenze und Weiß die untere Grenze der Amplitude darstellt. Die Zwischenbereiche sind farblich linear skaliert. Man erhält einen direkten Bezug zwischen der Farbskalierung und der zugrunde liegenden Depolarisation.

3.1.4 Theoretische Grundlagen des Non-Contact-Mappings

Nach einer Aktivierung des Endocards bildet sich im Raum ein Spannungsfeld. Dieses Feld wird über die Mapping Elektrodenräger gemessen. Die Potentialverteilung kann über die Laplace Gleichung beschrieben werden.

$$\operatorname{div} \vec{\mathcal{A}} = 0 = \frac{\delta^2 v}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 v}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 v}{\delta z^2} = \Delta^2 v \quad (3.1)$$

$\delta = \text{Teilfunktion}$

Sei \emptyset ein elektrostatisches Potential, dann ist $\vec{\mathcal{A}}$ die dazugehörige Vektorfunktion, die an jedem Punkt das dortige elektrostatische Feld repräsentiert. Die Divergenz

3 Material und Methodik

des Feldes entspricht an jedem Punkt der auswärts gerichteten Linien der elektrischen Kraft pro Volumeneinheit eines Elementes in einer Region. Die Potentialverteilung aller Punkte wird durch die Gleichung von LaPlace (3.1) beschrieben.

Die größte Spannung findet man am Ursprung der Aktivierung. Mit zunehmendem Abstand der Elektroden vom Spannungsursprung verringert sich der Einfluss auf die Elektroden. Der Ausschlag der Elektrode, welche sich am nächsten zum Spannungsursprung befindet, ist folglich am größten. Das Non-Contact-Mapping rekonstruiert die Spannungsverteilung mit Hilfe der "boundary element"-Methode und der Gleichung von LaPlace.

Die Gleichung von LaPlace wird in der Physik zur Bestimmung von Gravitation und elektrostatischen Feldern, sowie zur Bestimmung von Geschwindigkeitspotentialfeldern in der Flüssigkeitsdynamik benutzt. Es beschreibt die stationäre Verteilung von Strömungsfeldern. [32, 37, 66, 78, 83]

Die abgeleiteten Potentiale (Fernpotentiale) sind in ihrer Amplitude und Frequenz gegenüber direkt abgeleiteten Signalen (Kontakt) reduziert. Um die Daten besser verwenden zu können, werden diese mit Hilfe der "boundary element" Methode analysiert. Dabei wird die Oberfläche in kleineren Einheiten analysiert, um so die Genauigkeit mit Hilfe einer Interpolation zu optimieren. [50, 59] Betrachtet man die Verteilung der Potentiale auf dem Elektrodenräger, so steht diese in Abhängigkeit von dessen eigener Geometrie, der endokardialen Geometrie und der räumlichen Beziehung untereinander. Die Geometrie des Elektrodenrägers ist eine bekannte Größe. Die endokardiale Geometrie wird am Anfang der Untersuchung mit Hilfe eines freibeweglichen Katheters aufgezeichnet. Mit diesen Informationen können über eine inverse Lösung der Gleichung von LaPlace die endokardialen Elektrogramme über die mit dem Mappingkatheter aufgezeichneten Fernpotentiale berechnet werden [21, 40, 65]. Im Weiteren wird der umliegende Raum in kleinere Bereiche aufgeteilt. Damit kann das elektrische Verhalten innerhalb einzelner Elemente bestimmt werden. Im Gegensatz zur dreidimensionalen "boundary element"-Methode wird hier die zweidimensionale "finite Elemente"-Methode benutzt. [40, 65] Zwischen jedem der einzelnen Elemente ist es möglich, die elektrische Ausbreitung mittels einer Gleichung zu bestimmen. In der Summe entsteht ein lineares Gleichungssystem, bestehend aus den Einzelgleichungen der Berechnung.

3 Material und Methodik

Zusammenfassend ist es möglich, über die registrierten Fernpotentiale 3.360 verschiedene Spannungspotentiale zu errechnen und darzustellen. Diese werden auf die Oberfläche der zuvor aufgenommenen anatomischen Geometrie projiziert und als unipolare Elektrogramme dargestellt. Die sich bewegenden Aktivierungsfronten werden dabei mit einer Genauigkeit von 3-4 mm dargestellt. Die Interpolation der Elektrogramme ist an jedem der 3.360 Punkte des Modelles möglich [8, 41, 59, 66, 69, 77, 78].

3.1.5 Validierung

Zur Validierung des Lokalisationssignals wurden tierexperimentelle Studien durchgeführt. Bei drei Hunden wurde eine multipolare Sonde mit festen Interelektrodenabständen eingeführt. Das Signal wurde auf die Elektroden gelegt und mittels Non-Contact-Mapping lokalisiert. Die mittlere Abweichung zwischen den ermittelten und den tatsächlichen Interelektrodenabständen betrug $0,96 \pm 0,77$ mm. [28, 38]

In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit 11 Hunden wurde die Messgenauigkeit der Methode geprüft. Die ins Herz eingeführten epikardialen Elektroden wurden an randomisierten Orten im Herzen fixiert und durch Non-Contact-Mapping dokumentiert. An dieser Stelle wurde mittels Radiofrequenzablation eine Markierung gesetzt. Der Versuch wurde in-vivo durchgeführt und in-vitro wiederholt. Die Distanz zwischen der Radiofrequenzmarkierung und der tatsächlichen Elektrodenposition betrug $3,00 \pm 2,90$ mm in-vivo und $2,33 \pm 0,44$ mm in-vitro. [31]

3.2 Frequenzanalyse

Bei der Auswertung von Signalen vom Herzen sind vor allem Signale von Bedeutung, die eine zeitliche Konstanz aufweisen. Die aufgezeichneten Isopotentiale stellen periodische zeitdiskrete Signale dar. Daher eignet sich die Fourier-Transformation besonders gut für die vorliegende Arbeit.

3.2.1 Die Fourier-Reihe

Die Fourier-Reihe stellt ein periodisches Signal durch Überlagerung harmonischer Schwingungen dar. Das Signal habe die Periodendauer T , so dass gilt:

$$x(t) = x(t \pm lT); l = 1, 2, \dots$$

Der Kehrwert der Periodendauer ist die Frequenz, die in diesem Zusammenhang gerne als Grundfrequenz f_0 mit

$$f_0 = \frac{1}{T} \qquad \omega_0 = \frac{2\pi}{T}$$

bezeichnet wird.

Das Signal wird als eine gewichtete Summe aus Sinus- bzw. Cosinusschwingungen zusammengesetzt. Die Frequenzen sind dabei ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz:

$$x(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos n\omega_0 t + b_n \sin n\omega_0 t)$$

Die Gewichtungsfaktoren a_n und b_n werden als die Fourier-Koeffizienten bezeichnet. Mathematische Grundlage dafür ist die Theorie der orthogonalen Funktionssysteme. Sie liefert die Koeffizienten der reellen Fourier-Reihe:

$$a_n = \frac{2}{T} \int_T x(t) \cos n\omega_0 t dt \qquad b_n = \frac{2}{T} \int_T x(t) \sin n\omega_0 t dt$$

Wendet man die Theorie der Orthogonalentwicklungen auf die komplexe Fourier-Reihe an, dann erhält man eine Vorschrift zur Berechnung des Koeffizienten [36, Seite 11–15]:

$$\underline{X}_n = \frac{1}{T} \int_T x(t) e^{-jn\omega_0 t} dt \qquad (3.2)$$

3.2.2 Die Fourier-Transformation

Die Fourier-Reihe betrachtet periodische Signale und stellt damit eine Idealisierung dar. Wenn man die aufgezeichneten Elektrogramme des Herzens betrachtet, stellt man fest, dass interessante Teile der Signale zeitlich begrenzt sind oder sich

3 Material und Methodik

hinreichend schnell dem Wert Null nähern. Mit einer kleinen Veränderung ist es möglich die Fourier-Reihe anzuwenden: Ein nichtperiodisches Signal, wird als ein periodisches Signal betrachtet, dessen Periodendauer gegen unendlich strebt. In

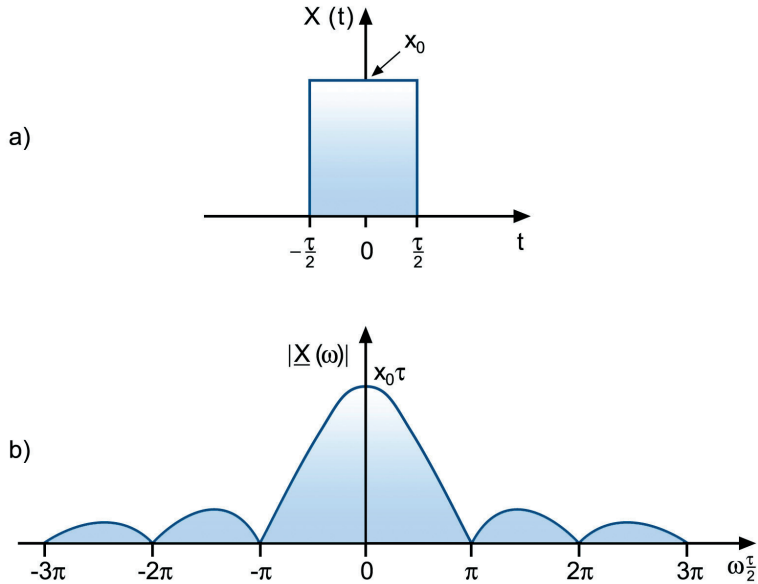


Abbildung 3.6: Rechteckimpuls a) als Zeitfunktion und b) als kontinuierliches Betragsspektrum

Abbildung 3.6 b) wird das Betragsspektrum eines periodischen Rechteckimpulses gezeigt, wobei 3.6 a) einen einzelnen Impuls aus der Periode darstellt. Ausgehend von einem Linienspektrum ist der Abstand der Linien mit $\omega_0 = \frac{2\pi}{T}$ indirekt proportional zur Periodendauer (Abbildung 3.7). Mit einem größer werdenden

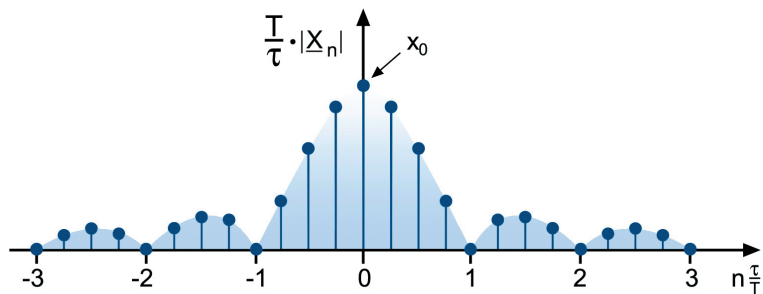


Abbildung 3.7: Betragsspektrum eines Rechteckimpulses mit der Abtastrate $\frac{T}{\tau} = 4$

T nähern sich die Linien aneinander an. Abbildung 3.8 zeigt dasselbe Betragsspektrum für eine doppelte Periodendauer. In der Grenze $T \rightarrow \infty$, also $\omega_0 \rightarrow 0$

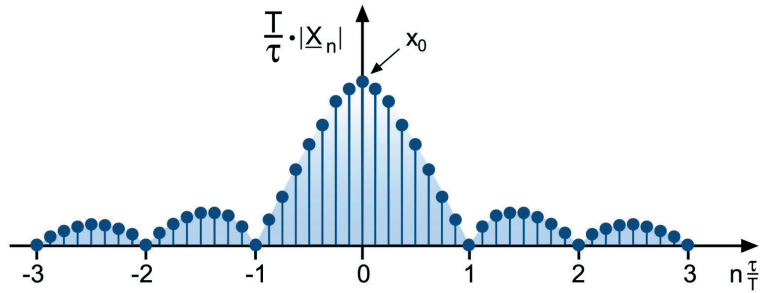


Abbildung 3.8: Betragsspektrum eines Rechteckimpulses mit der Abtastrate $\frac{T}{\tau} = 8$

entsteht ein kontinuierlicher Verlauf (Abbildung 3.6 b)).

Der Grundgedanke besteht darin, den Linienabstand ω_0 an der Grenze infinitesimal klein, also zu $d\omega$ werden zu lassen. Damit ist das Spektrum nicht mehr nur für diskrete Frequenzen $n\omega_0$, sondern über den gesamten Bereich der ω -Achse definiert. Die Bezeichnung der diskreten Linien \underline{X}_n wird durch die Funktion $\underline{X}(\omega)$ ersetzt. Letztendlich erhält man als die Fourier-Transformierte von x das Integral [36],

$$\underline{X}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j\omega t} dt$$

das man als Fourier-Integral bezeichnet.

Die Rücktransformationsgleichung lautet:

$$x(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \underline{X}(\omega)e^{j\omega t} d\omega$$

3.2.3 Die diskrete Fourier-Transformation (DFT)

Die DFT ist die zeitdiskrete Entsprechung der Fourier-Reihe. Nach Umformung der Formel (3.2) für ein zeitdiskretes Signal erhält man [36]:

$$\underline{X}(n) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} x(k)e^{-j2\pi \frac{nk}{N}} \quad (3.3)$$

Die Spektren der DFT und der Fourier-Reihe sind Linienspektren. Die Abstände zweier Linien sind $\Delta f = \frac{1}{T}$ bzw. $\Delta\omega = \frac{2\pi}{T}$. Der Unterschied zwischen der Fourier-Reihe und der DFT besteht darin, daß die DFT periodisch ist. Dies ergibt sich aus der Periodizität der komplexen e -Funktion in der Transformationsgleichung

(3.3). Anhand der Gleichung ist ersichtlich, dass eine spektrale Periode aus N Spektrallinien besteht.

3.2.4 Die schnelle Fourier-Transformation (FFT)

Die FFT ist kein eigenständiges Analyseverfahren. Es ist eine numerisch günstige Vorschrift zur Berechnung der DFT. Dabei verringert sich der Aufwand an komplexen Operationen, die zur Berechnung der DFT notwendig sind von etwa N^2 auf $N \log N$. Durch diesen Griff ist es möglich, Frequenzanalysen in Echtzeit durchzuführen. Die zugrundeliegende Idee der FFT besteht darin, die Zahl der Abtastwerte schrittweise zu halbieren, bis elementare Transformationen von jeweils zwei Abtastwerten übrig bleiben. Daraus ergibt sich zwingend, daß die Zahl N der zu transformierenden Abtastwerte eine Zweierpotenz ist.

3.2.4.1 Algorithmus

Die erforderliche Zerlegung der DFT auf jeweils die Hälfte ($N \Rightarrow \frac{N}{2}$) erfolgt, indem die Summe in (3.3) zwei Teilsummen zerlegt wird. Der eine Teil bekommt die geradzahigen indexierten und der Zweite die ungeradzahigen indexierten Abtastwerte [36]:

$$\begin{aligned}
 X(n) &= \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} x(k) e^{-j2\pi \frac{nk}{N}} \\
 &= \frac{1}{N} \left[\sum_{k \text{ gerade}} x(k) e^{-j2\pi \frac{nk}{N}} + \sum_{k \text{ ungerade}} x(k) e^{-j2\pi \frac{nk}{N}} \right] \\
 &= \frac{1}{N} \left[\sum_{k=0}^{N/2-1} x(2k) e^{-j2\pi \frac{2nk}{N}} + \sum_{k=0}^{N/2-1} x(2k+1) e^{-j2\pi \frac{n(2k+1)}{N}} \right] \\
 &= \frac{1}{N} \left[\sum_{k=0}^{N/2-1} x(2k) e^{-j2\pi \frac{nk}{(N/2)}} + e^{-2j\pi \frac{n}{N}} + \sum_{k=0}^{N/2-1} x(2k+1) e^{-j2\pi \frac{nk}{(N/2)}} \right]
 \end{aligned}$$

Die beiden Summen sind bis auf einen Faktor $\frac{1}{N/2}$ einzelne DFTs, mit der halben Zahl, zu transformierender Werte. Diese Methode heißt Decimation in Time (DIT) oder "Zeitumordnung". Man kann diese Funktion auch graphisch mit einem Schema der Überkreuzverknüpfungen darstellen.

3 Material und Methodik

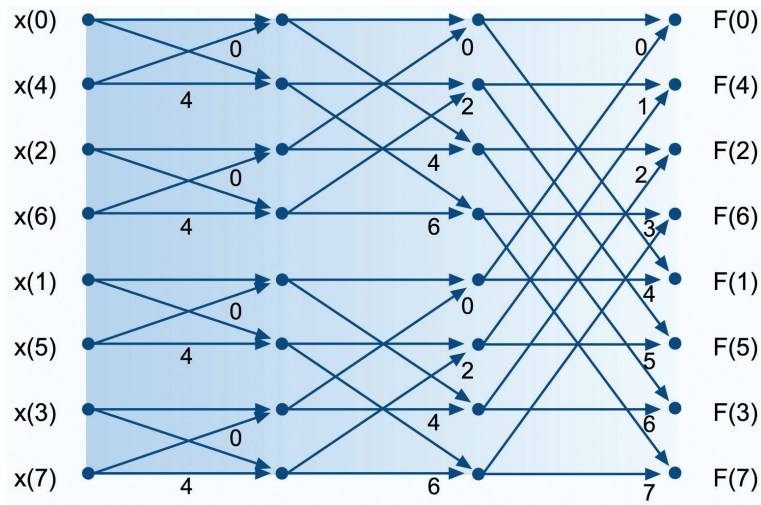


Abbildung 3.9: Die Ziffern an den Pfeilen stehen für λ und bedeuten Multiplikation mit $e^{-j\frac{\pi}{4}\lambda}$, Pfeile ohne Ziffern bedeuten Multiplikation mit 1 und die Knoten stehen für Summation. Das Ergebnis steht rechts als $F(n) = NX(n)$.

Die Abbildung 3.9 stellt eine FFT-Zerlegung für $N=8$ dar. Dies ist der Kern des Algorithmus, der in jedem Durchlauf die elementaren "Über-Kreuz-Verknüpfungen" realisiert.

3.3 Patienten

Im Zeitraum von 1999 bis 2001 wurden in der vorliegenden Studie 12 Patienten am Deutschen Herzzentrum München mittels Non-Contact-Mapping untersucht. Die Patienten im Alter von $53,5 \pm 9,7$ Jahren hatten entweder Vorhofflimmern ($n=11$) oder Vorhofflattern ($n=1$).

Das Vorhofflimmern/-flattern bestand im Mittel seit $5,8 \pm 3,6$ Jahren und wurde bei sieben der Patienten mindestens einmal kardiovertiert. Die Angaben zur Länge des Vorhofflimmerns reichten von 30 Sekunden bis zu dauerhaftem AF und lagen im Mittel zwischen einer und zwei Stunden. Drei der Patienten litten an idiopathischen Vorhofflimmern, bei den anderen Patienten konnte mindestens eine andere Ursache festgestellt werden.

Während des Eingriffes wurden verschiedene elektrophysiologisch nachgewiesene Foci ablatiert. Bei drei Patienten konnte trotz Ablation Vorhofflimmern nicht terminiert werden.

3 Material und Methodik

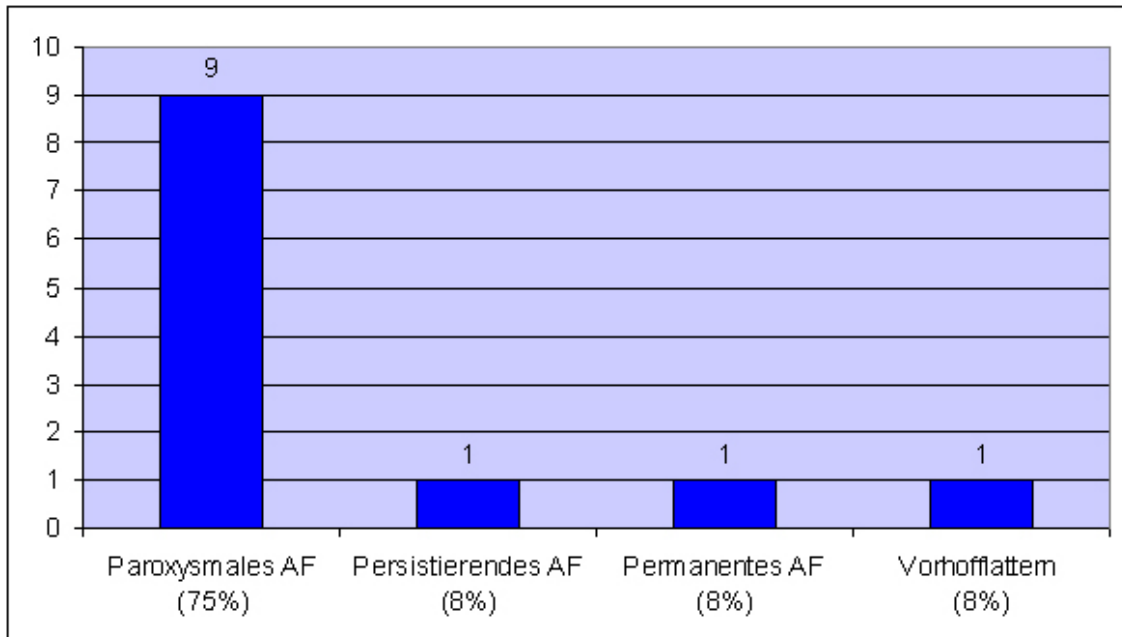


Abbildung 3.10: Aufteilung der Herzrhythmusstörungen der teilnehmenden Patienten

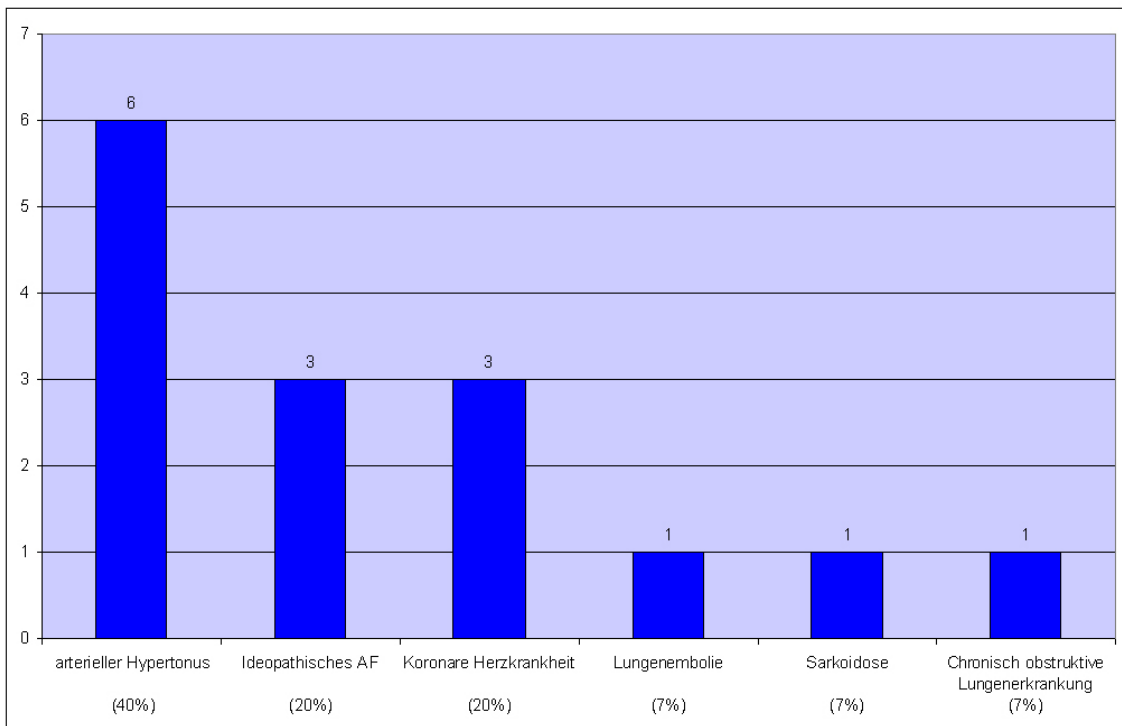


Abbildung 3.11: Verteilung der möglichen Ursachen für Vorhofflimmern/-flattern der untersuchten Patienten.

Patient	Geschlecht	Alter	Vorhofflimmertyp	Ursache
1	m	49	Paroxysmal	IDIO
2	m	61	Paroxysmal	LE/IDIO
3	w	59	Paroxysmal	KHK
4	m	53	Paroxysmal	KHK/RR
5	m	50	Permanent	RR
6	m	66	Paroxysmal	KHK/RR
7	m	48	Paroxysmal	RR
8	w	49	Vorhofflattern	Sarkoidose/RR
9	w	58	Paroxysmal	IDIO
10	m	61	Persistierend	IDIO
11	m	29	Paroxysmal	RR
12	m	59	Paroxysmal	COPD

Tabelle 3.1: Zusammenfassende Darstellung der Patienten (IDIO = Idiopathisch, LE = Lungenembolie, KHK = Koronare Herzkrankheit, RR = arterieller Hypertonus, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

3.4 Software zur Analyse

3.4.1 Export der Daten

Das System Ensite 3000 ermöglicht es, die Daten aus der Non-Contact-Mapping Untersuchung zu exportieren. Die 3.360 unipolaren Elektrogramme können einzeln, in Gruppen oder auch komplett gespeichert werden. Zusätzlich werden die 3D-Koordinaten der vermessenen Herzkammer übertragen. Damit ist es möglich, jedem Elektrogramm den Ursprungsort zuzuweisen. Das Exportformat ist eine Textdatei im *.txt-Format.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden 256 Punkte des linken Vorhofes exportiert, wobei die Länge der einzelnen Sequenzen bei sieben Sekunden liegen sollte. Dies ergab sich daraus, dass das Ensite System mit einer Samplingrate von 1,2 kHz arbeitet und man für die FFT-Analyse einen Datensatz benötigt, der 2^n Werte beinhaltet. Die angestrebte Wertezahl von $2^{13} = 8.192$ Einzelwerten (= 6,83 Sekunden) eines Elektrogrammes ergab sich aus der maximal möglichen Genauigkeit der FFT-Analyse und den zur Verfügung stehenden Flimmersequenzen. Damit sollte gewährleistet werden, dass es sich nicht um ein singuläres Ereignis, sondern um einen länger andauernden, stabilen Zustand handelt. Zusätzlich können im Ensite System markante anatomische Strukturen markiert werden.

3 Material und Methodik

Bei allen Patienten wurden die 3D-Koordinaten der Pulmonalvenen genutzt, um eine räumliche Lokalisation zu ermöglichen.

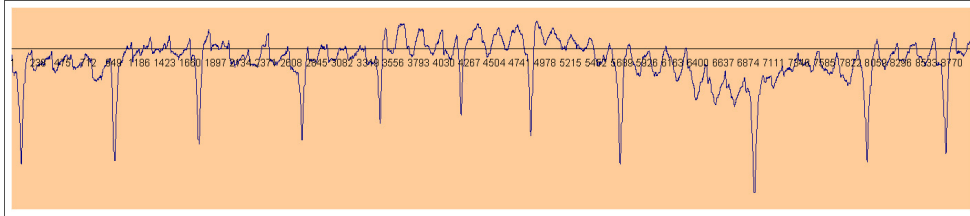


Abbildung 3.12: Rohdaten eines unipolaren Elektrogrammes aus dem linken Vorhof. Die X-Achse stellt die Reihenfolge der Messwerte numerisch dar.

3.4.2 Analyse der Daten

Die gewonnene Datei wird mittels eines eigens in Visual Basic for Applications programmierten Macros in eine Microsoft Exceltabelle importiert. Aus den 256 unipolaren Elektrogrammen werden 64 Punkte gemittelt. Für jeden dieser Punkte wird eine FFT-Analyse durchgeführt und die komplexen Zahlen werden in ihren absoluten Anteil umgerechnet. Daraus ergibt sich ein kontinuierliches

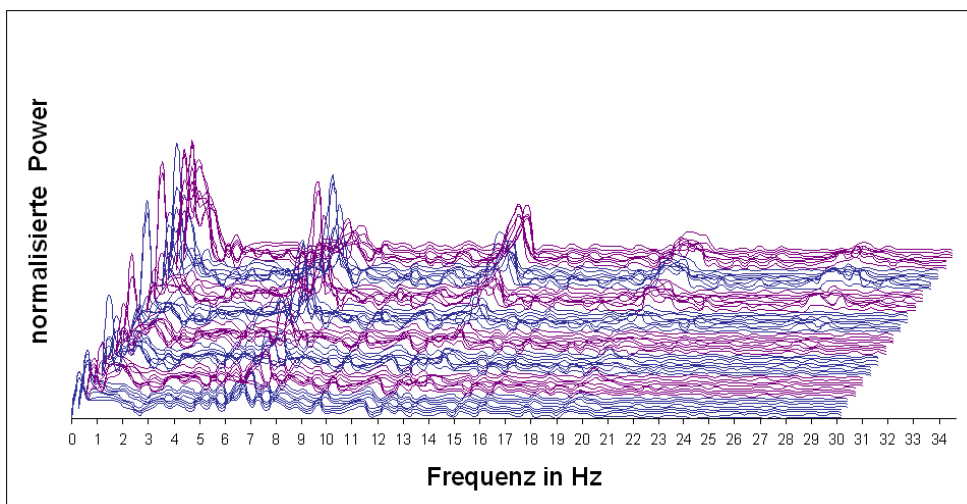


Abbildung 3.13: Darstellung der Frequenzspektren von 64 einzelnen unipolaren Elektrogrammen

Frequenzspektrum für den in 64 Abschnitte geteilten Vorhof. In einem weiteren Schritt werden die Maximalwerte der Frequenzspektren ausgelesen und in einer eigenen Tabelle gespeichert.

3.4.3 Darstellung der Daten

Für die Darstellung der Daten wurden mehrere Konzepte verfolgt. Im Ersten wird der Vorhof virtuell in der Mitte geteilt und aufgeklappt. Es ist möglich, die Erregungsausbreitung als Animation zu verfolgen und diese sowohl zweidimensional farbkodiert, als auch dreidimensional darzustellen. Die dritte Dimension stellt dabei die Stärke des Ausschlages des Isopotentials dar. In einer gleich ausgerichteten zweiten Darstellung werden die manuell wählbaren Frequenzmaxima farbkodiert aufgetragen. Somit können Ausbreitung und wiederkehrende Frequenzmuster in

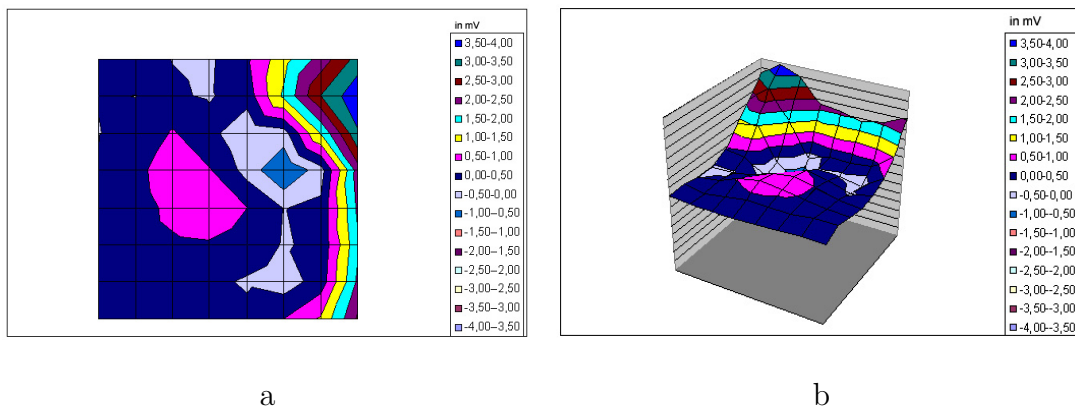


Abbildung 3.14: Isopotentiale farbkodiert in a) 2D und b) 3D

einen direkten Zusammenhang gebracht werden.

Um eine genauere räumliche Verteilung des Frequenzmusters zu erhalten, wurde ein zweites Programm in Java3D erstellt. Die gewonnenen geometrischen Daten des Patienten werden zu einer dreidimensionalen Darstellung rekonstruiert. Um eine bessere Übersicht über alle Bereiche zu erhalten, kann das gewonnene Bild verkleinert, vergrößert oder räumlich gedreht werden. Auf diese Rekonstruktion werden die Frequenzmuster einzelner Frequenzbereiche projiziert und jeweils in einem eigenen Fenster dargestellt. Die Kopfzeile gibt die Frequenz und die mittlere normalisierte Power an.

Da es auf dem Ensite Non-Contact-Mapping-System auch eine räumliche Darstellung des Vorhofes gibt, können beide gleich ausgerichtet werden. Die Zuordnung der Punkte wird somit noch weiter vereinfacht (Abbildung 3.16, 3.17).

3 Material und Methodik

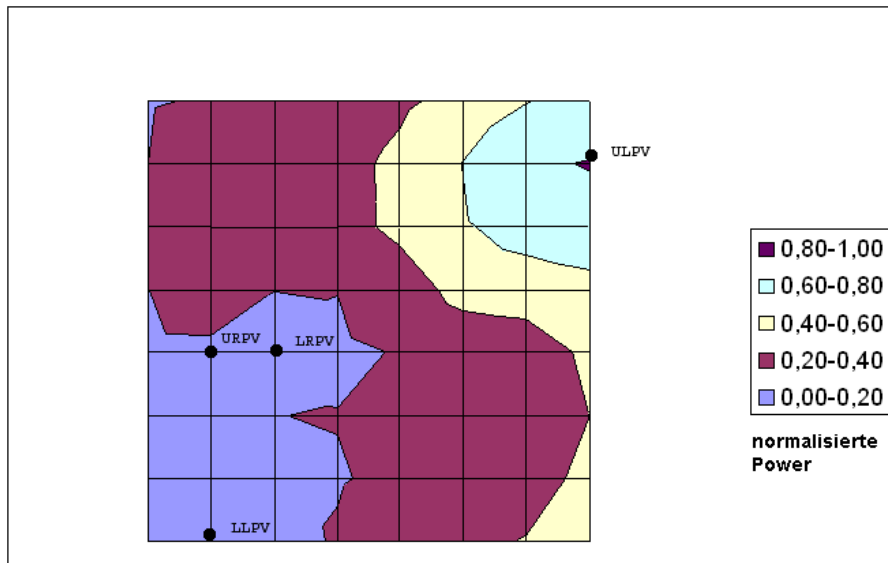


Abbildung 3.15: Darstellung der normalisierten Power als Projektion auf den aufgeklappten Vorhof (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, ULPV = Obere linke Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, URPV = Obere rechte Pulmonalvene)

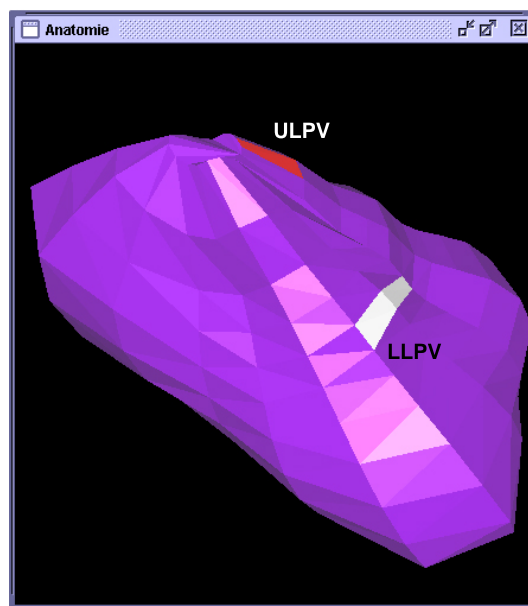


Abbildung 3.16: Rekonstruktion der Anatomie des linken Vorhofes aus den exportierten Daten. (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, ULPV = Obere linke Pulmonalvene)

3 Material und Methodik

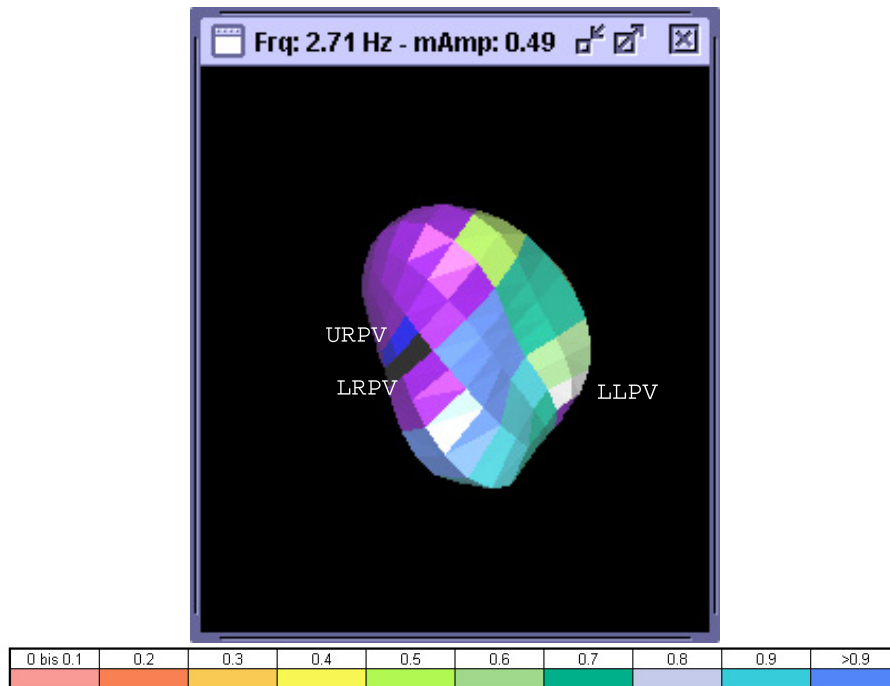


Abbildung 3.17: Projektion eines Frequenzmusters auf die Anatomie des Vorhofes, mit Darstellung der Farbskala für die normalisierte Power (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, URPV = Obere rechte Pulmonalvene)

3.5 Statistik

Bei der Darstellung der Daten wird der Mittelwert \pm die Standardabweichung (SD) angegeben. Auf die Verwendung von prozentualen Angaben wird meistens verzichtet, da dies eine Genauigkeit anzeigt, welche mit 12 Patienten nicht erreichbar ist. Das Signifikanzniveau war $p < 0,05$. Das Konfidenzintervall lag bei 95%.

4 Ergebnisse

4.1 Anzahl der Sequenzen

Bei der Non-Contact-Mapping-Untersuchung wurden bei allen Patienten (n=12) die Flimmersequenzen von mehr als sieben Sekunden exportiert. Bei einem Patient konnte nur eine Sequenz gewonnen werden, bei den anderen elf mindestens zwei. Dabei lag der Durchschnitt bei $3 \pm 1,65$ Sequenzen pro Patient. Insgesamt

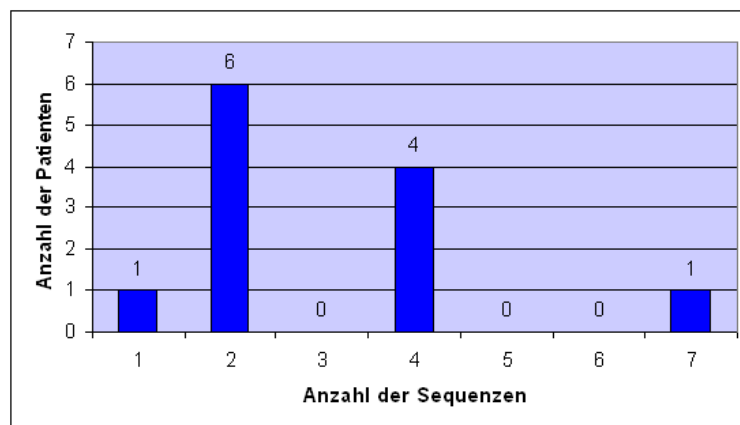


Abbildung 4.1: Zusammenhang zwischen gewonnenen Sequenzen und Patienten

wurden 36 Sequenzen ausgewertet. Eine der Sequenzen wurde ausgeschlossen, da die Aufzeichnung starke Verzerrungen aufwies. Diese Störfrequenzen ließen keinen Schluss auf den Ursprung der Herzrhythmusstörung zu.

4.2 Frequenzmuster

Bei allen Patienten wurden die Spektren in dominante Frequenzen und zusätzliche Frequenzen mit einer geringeren Power unterteilt. Damit können verschiedene stabile Frequenzmuster in ihrer räumlichen Verteilung im linken Vorhof lokalisiert werden.

4.2.1 Dominante Frequenz

Die dominante Frequenz bezieht sich auf den höchsten Frequenzwert aller 64 virtuellen Elektrogramme. In den 35 Sequenzen variierte dieser Wert zwischen 2,71 und 10,91 Hz. Der Mittelwert lag bei $5,49 \pm 1,73$ Hz.

4.2.2 Zusätzliche Frequenzen

Zu den Maximalwerten über alle 64 Elektrogramme, den dominanten Frequenzen, gibt es noch Maximalwerte einzelner Elektrogramme. Diese sind mit der dominanten Frequenz nicht identisch und stellen ein eigenständiges lokales Frequenzmaximum dar.

Bei sieben der 35 Sequenzen konnten zusätzliche Frequenzen gefunden werden. Von den neun Sequenzen hatten drei Sequenzen eine und vier Sequenzen zwei zusätzliche Frequenzen. Die sieben Sequenzen fanden sich alle bei einem Patienten. Der Mittelwert aller zusätzlichen Frequenzen lag bei $5,34 \pm 1,36$ Hz.

4.3 Lokalisation

Bei der Lokalisationsdiagnostik wurden die Frequenzmaxima ihren räumlichen Koordinaten zugeordnet. Dies geschah sowohl mit den dominanten als auch mit den zusätzlichen Frequenzen.

4.3.1 Septaler Ursprung

Als septaler Ursprung werden Sequenzen zusammengefasst, welche ihr Frequenzmaximum am Septum haben. Die genaue Lokalisation kann dabei nicht bestimmt werden, da ausschließlich der linke Vorhof aufgezeichnet wurde, und es nicht auszuschließen ist, dass der Ursprung im rechten Vorhof liegt.

4 Ergebnisse

Das Muster einer septalen Erregung konnte in vier der 35 Sequenzen gefunden werden und entsprach damit drei von zwölf Patienten. Die mittlere Frequenz lag bei $4,76 \pm 0,86$ Hz. Sie lag damit außerhalb des Konfidenzniveaus (95%) der dominanten Frequenzen, jedoch noch innerhalb des Konfidenzniveaus (95%) der zusätzlichen Frequenzen.

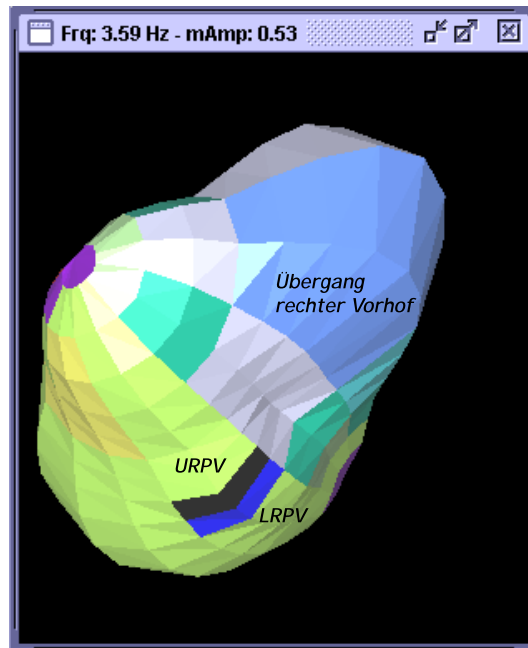


Abbildung 4.2: Beispiel eines Patienten mit einer flächigen Erregung aus dem interatrialen Septum mit einer Frequenz von 3,59Hz. Der hellblaue Farbwert stellte die höchste Power im linken Vorhof dar. Ansicht von posterior oben rechts. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)

4.3.2 Linksatraler Ursprung

Als linksatrialer Ursprung werden Sequenzen zusammengefasst, welche ihren Ursprung ausschließlich im linken Vorhof haben. Dabei gibt es keine Hinweise auf eine Überleitung von Rechts. Bei elf der zwölf Patienten konnte jeweils nur ein Frequenzzentrum nachgewiesen werden, welches über den Messzeitraum von 6,83 Sekunden stabil blieb. Bei nur einem Patienten existierten mehrere Zentren gleichzeitig nebeneinander. Bei den unifokalen Patienten lag die mittlere Frequenz bei $6,20 \pm 1,54$ Hz.

4 Ergebnisse

Die Lokalisationsdiagnostik ließ sich reproduzierbar wiederholen. Die Lokalisation einer linksatrialen Erregung eines einzelnen Patienten blieb in den verschiedenen Sequenzen stabil. Die Hinterwandregion einschließlich der Pulmonalvenen

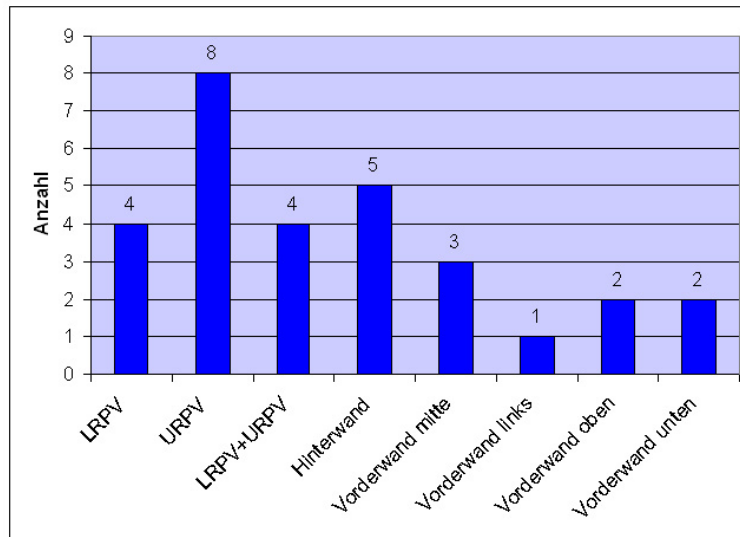


Abbildung 4.3: Aufteilung der Lokalisation der dominanten Frequenzen aller Patienten mit einer linksatrialen Erregung. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)

stellt mit 20 der 29 linksatrialen Sequenzen die häufigste Lokalisation dar. Weiterhin liegen 16 der Sequenzen direkt in der Region der rechten Pulmonalvenen, welche damit die wichtigste Ursache für ein linksatriales Flimmern unter den untersuchten Patienten darstellt. Bei der personenbezogenen Analyse der Lokalisation ergibt sich ein ähnliches Bild (Abb. 4.4). So haben neun der 12 Patienten ihr stabilstes Muster in der Hinterwandregion.

Bei einem Patienten zeigte sich eine über sechs Sequenzen stabile multifokale Erregung. Drei verschiedene Zentren waren lokalisierbar. Zwei davon lagen in der Hinterwandregion und stellten sich entweder als flächige Erregung im Bereich zwischen den linken und rechten Pulmonalvenen oder zentriert an der rechten unteren Pulmonalvene dar. Bezogen auf alle sechs Sequenzen stellte sich jedes Zentrum dreimal dar, wobei immer mindestens zwei Zentren gleichzeitig vorhanden waren.

4 Ergebnisse

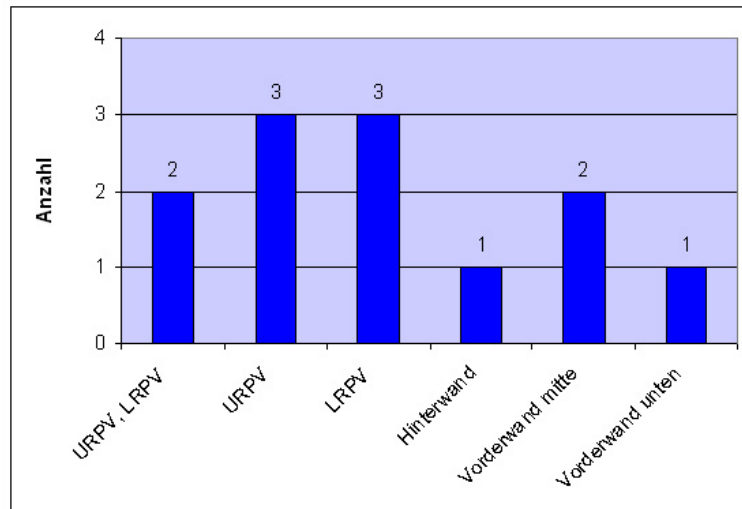


Abbildung 4.4: Aufteilung der Hauptlokalisierung der dominanten Frequenzen bezogen auf die Patienten. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)

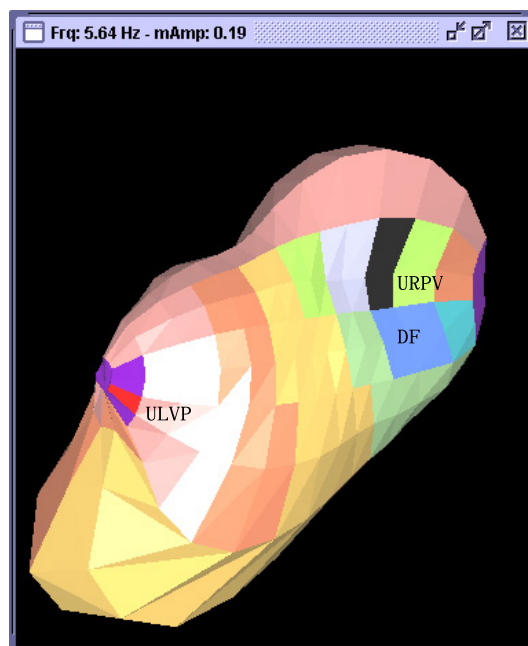


Abbildung 4.5: Beispiel eines Patienten mit einer punktuellen Erregung. Der Ursprung liegt an der oberen rechten Pulmonalvene. Der hellblaue Farbwert stellt die höchste Power im linken Vorhof dar. Die Frequenz liegt bei 5,64 Hz. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, ULVP = Obere linke Pulmonalvene)

4 Ergebnisse

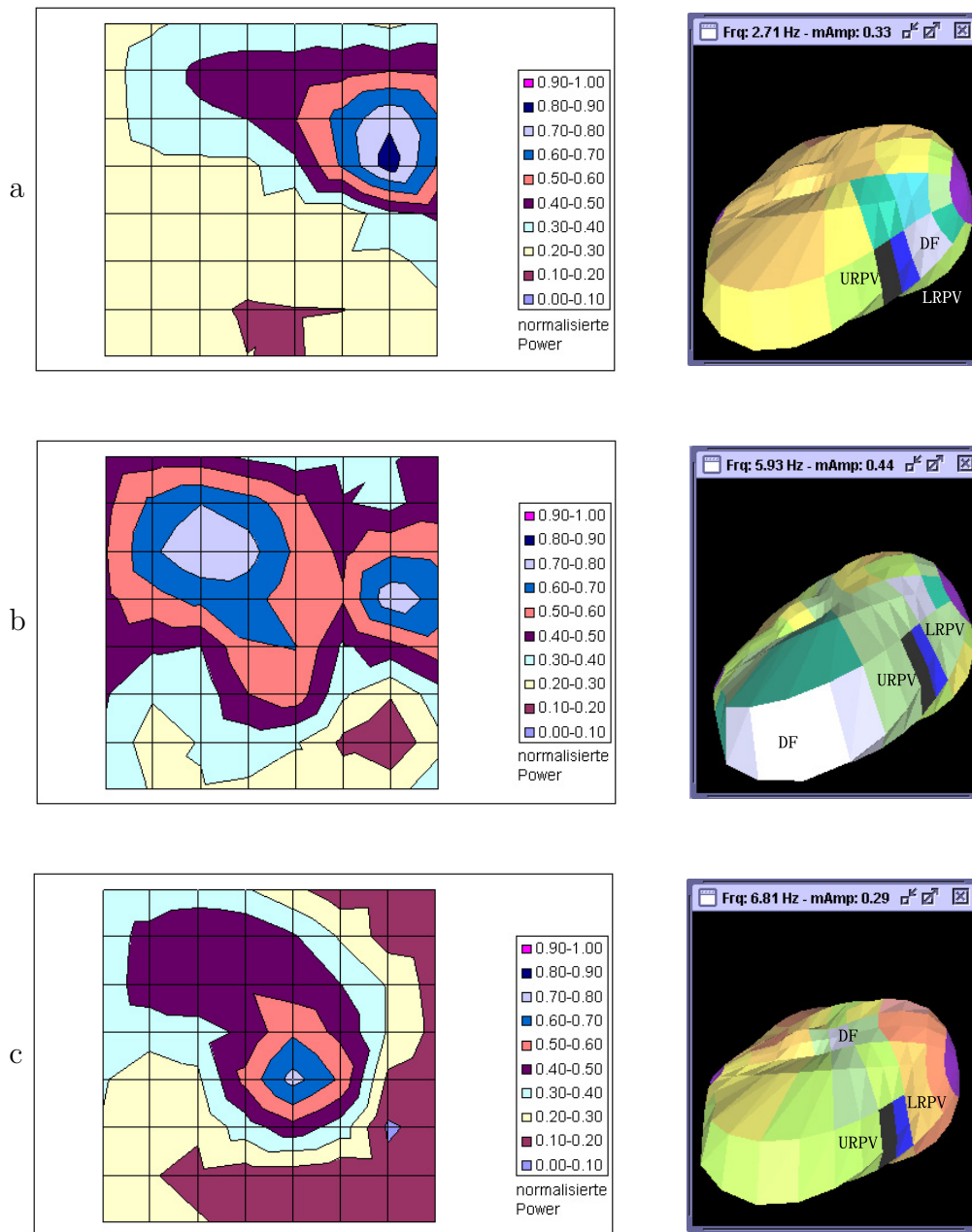


Abbildung 4.6: a - c stellen die Lokalisation der Frequenzen 2,71, 5,93 und 6,81 Hz dar. Hierbei ist ersichtlich, dass mehrere Zentren innerhalb einer Sequenz gleichzeitig stabil nebeneinander existieren können. Die linke Abbildung stellt den linken Vorhof aufgeklappt dar, die rechte Abbildung ist die dreidimensionale Rekonstruktion. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, DF = Lokale Dominante Frequenz)

4.3.3 Gemischte Muster

Als gemischte Muster werden Sequenzen bezeichnet, welche sowohl einen Hinweis auf eine septale oder rechtsatriale Erregung liefern, als auch linksatriale Ursprünge besitzen. Ein solches Muster konnte nur in zwei der 35 Sequenzen gefunden werden. Bei einem der beiden Patienten dominierte eine septale Erregung so stark, dass sich nur ein instabiles Zentrum an der linksatrialen Hinterwand ausbilden konnte. Beim zweiten Patienten handelte es sich um den Patienten mit der multifokalen Erregung im linken Vorhof. Hier war das Bild umgekehrt. Die septale Erregung reichte nicht aus, um linksatriale Zentren zu synchronisieren. Dadurch entstand ein lokales Frequenzmaximum an dem Übergang zum rechten Vorhof, welches nicht weiter in den linken Vorhof hineinreicht.

4.4 Zykluslängen

Die Zykluslängen in der verschiedenen Frequenzmaxima lagen im Mittel bei 201 ± 70 ms. Dabei differierten die Werte zwischen 92 und 369 ms. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Zykluslängen der verschiedenen Lokalisationen gefunden werden.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisbeurteilung

Die gewonnenen Ergebnisse können unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Zwei Faktoren sind von besonderer Bedeutung. Die Erregungsausbreitung als Modell der Entstehung und Aufrechterhaltung einer kreisenden Erregung und die Lokalisation, zur Planung einer adäquaten Therapie.

5.1.1 Erregungsausbreitung

Für die Entstehung einer Herzrhythmusstörung, wie Vorhofflimmern, ist ein zusätzlicher Rhythmusgeber im Sinne einer kreisenden Erregung notwendig. Eine kreisende Erregungsausbreitung ist aber nur möglich, wenn die Erregungsfront immer auf erregbare Zellen, also nicht mehr refraktäres Gewebe trifft. Um einen kleinen Reentry zu unterhalten, ist es unweigerlich notwendig, dass die Erregungsausbreitung langsam von statten geht oder in einem Areal der langsamen Leitung stark abgebremst wird.

Bei einem Patienten mit Vorhofflimmern liegt der durchschnittliche Durchmesser der Pulmonalvenen bei ca. 1,4 cm [15]. Daraus ergibt sich ein Umfang von 4,4 cm. Bei einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von $1 \frac{m}{s}$ [70, Seite 473] bräuchte eine Erregung, welche sich genau am Pulmonalvenenrand ausbreitet, 44 ms für einen Zyklus. Die Refraktärzeit müsste gleichfalls nach dieser Zeit beendet sein, damit ein neuer Zyklus beginnen kann. Die kürzeste in dieser Arbeit gemessene Zykluslänge lag bei 91 ms und liegt damit deutlich über diesem Wert, wobei der Durchschnitt der Zykluslängen mit 201 ms noch wesentlich höher war. Würde man die 201 ms zugrundelegen, dann ergäbe sich bei normaler Ausbreitungsgeschwindigkeit ($1 \frac{m}{s}$) ein Reentryschleifendurchmesser von 6,4 cm bzw. ein Umfang von 20,1 cm. Bei den Aufzeichnungen konnte gezeigt werden, dass Frequenzmaxima jedoch oft räumlich auf eine bzw. zwei Pulmonalvenen beschränkt bleiben.

5 Diskussion

Geht man von einem normalen Umfang von 4,4 cm aus, dann ergibt sich eine

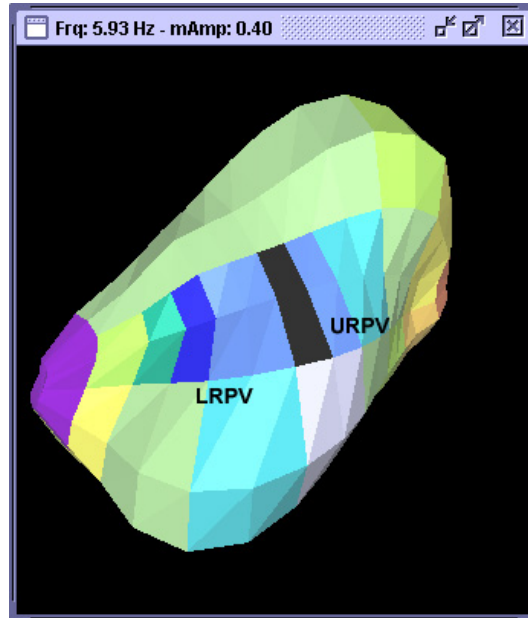


Abbildung 5.1: Lokales Frequenzmaximum an der oberen rechten Pulmonalvene, als Beispiel einer lokalen Erregung. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)

Ausbreitungsgeschwindigkeit von gerade einmal $0,21 \frac{m}{s}$. Angesichts der Tatsache, dass Reentryschleifen vor allem in Grenzgebieten mit Bindegewebe vorkommen, scheint die Erregungsübertragung von einer auf die nächste Zelle stark verlangsamt zu sein. Das Vorhofmyokard kann zwar hypertrophieren, es ist jedoch nicht in der Lage, sich neu auszubilden. Bei einer stärkeren Dilatation, vor allem in der Pulmonalvenenregion, könnte dies zu einer Veränderung von Gewebe an den Pulmonalvenen führen und zusätzlich die interzellulären Kontakte verringern. Dies würde dann zur Verlangsamung der Erregungsausbreitung führen. Hinweis darauf könnte die erhöhte Prävalenz bei Patienten mit Hypertonus [39,42], Mitralsuffizienz oder -stenose [22,60], bzw. dilatativer Kardiomyopathie [10] sein. Die Dilatation des Vorhofes stellt einen erheblichen pathogenetischen Faktor dar [33,34].

Weiterhin konnte in der Arbeit von Zhou et al [92] an Hunden gezeigt werden, dass Regionen mit einsprießenden venösen Muskelfasern, wie das Marshall-Ligament oder die Pulmonalvenen, eine Leitungsverminderung aufweisen. Dadurch ergeben sich physiologisch prädisponierte Orte, an welchen kreisende Erregungen zustande kommen können.

5 Diskussion

Wenn man die obige Berechnung zugrunde legt, in welcher mit der normalen Ausbreitungsgeschwindigkeit gerechnet wurde, dann wird klar, dass es anatomisch nicht möglich ist, ein Flimmern bei einem errechneten Vorhofumfang von 20 cm zu unterhalten. Bei normaler Leitung und leicht verzögerter Ausbreitungsgeschwindigkeit könnte bei kreisender Erregung um ein großes Hindernis, z.B. die Mitralklappe, Flattern resultieren. Flimmern hingegen bedarf zweier Faktoren:

1. Eine kreisende Erregung in leitungsverzögertem Myokard, welche als ein Impulsgeber für den linken Vorhof fungiert.
2. Gesundes Myokard, welches durch schnellere Leitung, die Erregungsübertragung in Abhängigkeit vom Refraktärzustand blockiert oder weiterleitet.

Der erste Punkt zeigt sich in den oft scharf abgegrenzten Arealen, welche ein stabiles Frequenzmuster aufweisen. Über den Beobachtungszeitraum von ca. sieben Sekunden findet sich bei fast allen Patienten ein Zentrum, welches als Schrittmacher fungiert. Die Blockierung lässt sich anhand der veränderten Erregungsfrequenzen in anderen Arealen zeigen. Geht man zum Beispiel davon aus, dass nur jede zweite Erregung übertragen wird, so müsste ein größerer Bereich in der Umgebung des Schrittmachers ein lokales Maximum ausbilden. Dies gilt natürlich auch für jede andere Art der Übertragung (3:1, 4:1, etc.). Im Vergleich der Frequenzmuster konnte gezeigt werden, dass dies tatsächlich der Fall ist. Aufgrund der gewählten Auflösung ist es nicht möglich, kleinere

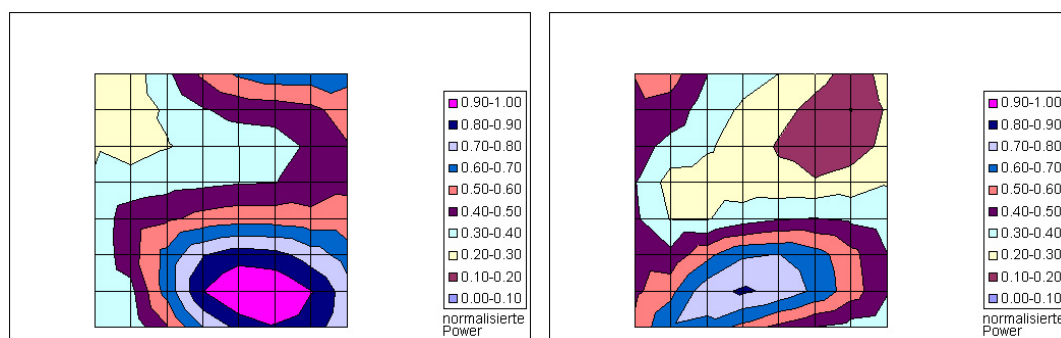


Abbildung 5.2: Darstellung der dominanten Frequenz 6,81Hz (links) und der 2:1-Überleitung mit 3,59Hz (rechts). Es wird deutlich, dass sich die Erregung weiter ausgebreitet, jedoch nicht den kompletten Vorhof regelmäßig erregt.

Ausbreitungsbahnen darzustellen. In der Abbildung der halben Frequenz stellt

5 Diskussion

sich ein zusätzliches Areal dar, welches jedoch keinen Kontakt mit dem Ort des lokalen Frequenzmaximums zu haben scheint. Trotz dessen kann eine intermittierende Erregung zur dominanten Frequenz festgestellt werden. Damit scheint die Erregungsbahn lokal relativ scharf begrenzt und klein zu sein. Dieses Phänomen lässt sich bei 8 der 12 Patienten zur Darstellung bringen. Bei den restlichen vier Patienten besteht ein stabiler Schrittmacher, jedoch keine regelmäßige Übertragung. Damit kommt es zu keiner stabilen intermittierenden Erregung im Sinne einer 2:1, 3:1, 4:1, etc. Übertragung. Bereits in einer anderen Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei höheren Frequenzen zum Abriss einer geordneten 1:1 Übertragung kommt und eine zufällige nicht vorhersehbare Übertragung folgt [6]. Überträgt man diese Daten auf die Therapie der jeweiligen Patienten, so ergeben sich zwei Typen.

1. Patienten mit einer stabilen Übertragung auf definierten Leitungsbahnen
2. Patienten mit einer instabilen Übertragung mit einer zufälliger Erregung, ohne definierte Leitungsbahnen

Ob sich aus diesen Übertragungsmustern eine prognostische oder therapeutische Konsequenz ergibt, sollte in einem weiteren Schritt gesondert geprüft werden.

5.1.2 Lokalisationsdiagnostik

Bei der Lokalisationsdiagnostik steht die Findung des Frequenzursprunges und des Übertragungsmusters an erster Stelle. Eine gezielte Therapie ist nur dann möglich, wenn Foci so genau wie möglich eingrenzt werden. Eine gezielte Therapie ist nicht nur zeiteffizient, sondern auch schonend für den Patienten. Der abladierte Bereich kann so klein gehalten werden, dass die Rhythmusstörung unterbunden wird, ohne gesundes, und damit für die Entstehung und Unterhaltung nicht notwendiges Gewebe, mit zu veröden. Je mehr Muskulatur des Vorhofmyokards eine regelrechte Funktion aufweist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer gut funktionierenden Hämodynamik nach der Therapie.

In der vorliegenden Arbeit dient die Stabilität eines Frequenzmusters als Hinweis auf den Ursprung von Vorhofflimmern. Bereits in anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass stabile Reentries als Schrittmacher bei Vorhofflimmern in Frage kommen [3, 51, 73, 90, 92]. Die Stabilität einer kreisenden Erregung

5 Diskussion

wurde durch einen langen Beobachtungszeitraum gewährleistet. Innerhalb der gemessenen Episoden war es bei allen untersuchten Patient möglich, stabile und räumlich begrenzte lokale Frequenzmaxima zu finden. Da bei elf von 12 Patienten jeweils mehrere Episoden untersucht worden sind, war es möglich, einen Vergleich innerhalb der Daten eines Patienten über einen noch längeren Zeitraum zu erhalten. Es zeigten sich drei verschiedene Typen:

- Septaler Ursprung
- Linksatraler Ursprung
- Gemischte Muster

Muster mit einem septalen Ursprung zeigen eine Erregung vom Vorhofseptum aus. Dabei kann nicht bestimmt werden, ob es sich um eine septale Erregung oder um eine Übertragung aus dem rechten Vorhof handelt. Die Septumregion als Ursprung von Vorhofflimmern wurde bereits in einer anderen Arbeit beschrieben [47]. Um eine genaue Lokalisationsdiagnostik dieser Bereiche zu machen, ist es notwendig, sowohl den linken, als auch den rechten Vorhof zu untersuchen. Da dieses Muster in der vorliegenden Arbeit unter Vorhofflimmern jedoch nur in vier der 35 Sequenzen gefunden werden konnte, scheint eine routinemäßige gleichzeitige Untersuchung beider Vorhöfe nicht angebracht. In diesem Fall sollte zuerst eine Frequenzanalyse des linken Vorhofes stattfinden und bei Verdacht auf ein septales Erregungsmuster die Untersuchung komplettiert werden.

Der häufigste gefundene Erregungstyp war eine linksatriale Erregung. Scharf abgegrenzte Bereiche eines stabilen Frequenzmusters konnten bei elf von 12 Patienten lokalisiert werden. Dies entsprach 29 der 35 aufgezeichneten Sequenzen. Die wichtigste Region einer Entstehung war die Hinterwand mit den Pulmonalvenen. So lagen 20 von 29 linksatrialen Sequenzen, also 69% in dieser Region. Insgesamt konnten 16 der 29 Regionen direkt einer Pulmonalvene zugeordnet werden. Dies entspricht immerhin 55% der linksatrialen Sequenzen. Gleichzeitig konnte jedoch gezeigt werden, dass neun der Sequenzen nicht aus dem Hinterwandbereich stammen. In Studien, in welchen die Pulmonalvenenregion komplett operativ [80] bzw. mit Radiofrequenzablation [75] isoliert wurde, lag die postinterventionelle Vorhofflimmerfreiheit bei 100% bzw. 80,4%. Diese Daten können auf Grund der Verschiedenartigkeit der gefunden Ursprünge nicht auf die Isolation der Pulmonalvenenregion zurückgeführt werden. Durch die Manipulation am Herzmuskel

können Leitungsbahnen, die für eine ungerichtete Ausbreitung notwendig sind, mit zerstört werden. Damit würde es sich um eine indirekte Termination des Vorhofflimmern handeln, aber nicht um eine kausale Therapie. Durch eine genaue Lokalisation im linken Vorhof wäre es möglich, den Fokus gezielt anzugehen, um eine Termination durch Elimination des Frequenzgebers zu erreichen. An einem Patienten konnte gezeigt werden, dass es sich nicht immer um einen solitären Reentry handelt. Dabei handelte es sich um ein multifokales Vorhofflimmern, in welchem sich die einzelnen Bereiche nicht gegenseitig supprimierten. Damit ist es möglich, gleichzeitig mehrere frequenzrelevante Foci zu haben. Da dieses Muster jedoch nur bei einem der 12 Patienten nachgewiesen werden konnte, scheint die häufigste Ursache ein unifokales Geschehen zu sein, welches andere Zentren rekrutiert und durch eine Zykluslänge in der Nähe der Refraktärzeit zu einer unspezifischen und ungerichteten Weiterleitung führt.

Der letzte gefundene Typ einer Erregung waren die gemischten Muster. Dabei konnten sowohl Frequenzmaxima im linken Vorhof, als auch am Übergang in den rechten Vorhof gefunden werden. Wie bereits bei den septalen Erregungsmustern beschrieben, ist es auch hier nicht möglich, den genauen Ursprung der Erregung festzustellen. Es könnte sich um ein multifokales linksatriales oder um eine links-rechts-atriales multifokales Geschehen handeln. Dieses Muster konnte allerdings nur in zwei der 35 Sequenzen gefunden werden, womit bis auf Weiteres unklar bleibt, ob es eine Restfunktion aus dem rechten Vorhof gibt, welche übergeleitet wird, oder ob ein septales Zentrum einen zusätzlichen Focus darstellt.

5.2 Fehlerquellen

In der Arbeit wurde eine dreidimensionale Rekonstruktion der Patientendaten mit anschließender Projektion vorgenommen. Bei der Aufzeichnung der Anatomie wurden nur die Pulmonalvenen bei allen Patienten markiert. Bei keinem der Patienten wurde der Mitralanulus oder andere anatomische Strukturen gekennzeichnet. Bei der Auswertung der Daten wurde die anatomische Lage der Pulmonalvenen als Referenz genutzt. Damit konnte Frequenzzentren, welche sich in anderen Bereichen befanden, keine eindeutige Lokalisation zugeordnet werden.

Bei der Frequenzanalyse wurden Mittelwerte aus jeweils acht virtuellen Elektrogrammen gebildet. Damit konnte eine praxistaugliche Geschwindigkeit erreicht

werden. Die Auflösung der einzelnen Punkte wurde jedoch gleichfalls acht mal ungenauer. Damit ist die Lokalisationsdiagnostik auf 64 Teile, aus welchem sich der Vorhof virtuell zusammensetzt, reduziert. Es kann notwendig sein, dass Bereiche in einem Feld über die Potentiale noch genauer klassifiziert werden müssen. Bei der Lokalisation einzelner Bahnen oder Reentryschleifen müsste eine Auflösung von 1 mm erreicht werden, damit diese Strukturen dargestellt werden können [74]. In der vorliegenden Arbeit sind die Bereiche jedoch wesentlich größer, womit nur eine indirekte Darstellung von wiederkehrenden Frequenzmustern möglich ist.

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Daten wurden nach dem Eingriff nachbearbeitet, um die benötigten Programme zu erstellen. Während des Eingriffes wurden zum Teil andere Bereiche abladiert. Dadurch kann keine Erfolgsrate für die Lokalisationsdiagnostik angegeben werden. Es wäre notwendig, in einer zweiten Studie die Programme beim gezielten Einsatz während einer Intervention zu validieren.

5.3 Schlussfolgerung

Das Non-Contact-Mapping stellt ein Verfahren zur simultanen Beurteilung der Erregungsausbreitung und Lokalisation während Vorhofflimmern dar. Der zeitliche Bedarf während einer Intervention kann erheblich verkürzt werden, da die Suche nach wiederkehrenden Frequenzereignissen beschleunigt wird und es nicht notwendig ist, jeden Punkt im Vorhof einzeln abzuleiten. Damit ist es ein wertvolles Hilfsmittel in der Therapie von Vorhofflimmern.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass während Vorhofflimmern in 82,9% der Fälle ein Focus das Rhythmusgeschehen kontrolliert. Die häufigste Lokalisation stellt dabei die linksatriale Hinterwand mit den Pulmonalvenen dar (69%). Damit liegen jedoch immerhin noch 31% der Foci außerhalb dieser Region. Ein rein anatomischer Ansatz mit Isolation der Pulmonalvenenregion kann deshalb nicht die Therapie von Vorhofflimmern abdecken.

5 Diskussion

Als letzter Punkt konnte gezeigt werden, dass die Entstehung von Vorhofflimmern ein multifaktorielles Geschehen ist, welches mindestens zweier Faktoren bedarf, um aufrecht erhalten werden zu können.

1. Eine kreisende Erregung in leitungsverzögertem Myokard, welche als ein Impulsgeber für den linken Vorhof fungiert.
2. Gesundes Myokard, welches durch schnellere Leitung, die Erregungsübertragung in Abhängigkeit der Refraktärzeit blockiert oder weiterleitet.

Zusammengefasst ist Vorhofflimmern damit eine Zusammensetzung aus einem Rotor als Rhythmusgeber und multiplen Wavelets, welche intermittierend geblockt werden und damit ein zufälliges Ausbreitungsmuster erzeugen.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Vorhofflimmern ist eine komplexe Herzrhythmusstörung. Eine kurative Therapie ist derzeit nur mit invasiven Verfahren möglich. Um die Therapie effizient zu gestalten, ist es wichtig die Lokalisation des Frequenzursprunges sowie die Ausbreitungsmuster genau zu kennen. Non-Contact-Mapping stellt ein Verfahren dar, in welchem simultan unipolare Elektrogramme aus dem Herzen aufgezeichnet werden können. Auf Grund der großen Datenmengen ist eine gezielt Analyse der Daten schwierig. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frequenzanalyse von Vorhofflimmerdaten und deren Darstellung hinsichtlich Pathophysiologie, Lokalisation und Ausbreitungsmuster.

6.2 Methoden und Ergebnisse

Die Studie wurde anhand der Daten der transeptalen linksatrialen elektrophysiologischen Untersuchung an 12 Patienten mit Vorhofflimmern vorgenommen, welche im Zeitraum zwischen 1999 und 2001 erhoben wurden. Neun der Patienten hatten paroxysmales, einer persistierendes, einer permanentes Vorhofflimmern und einer atypisches Vorhofflattern. Bei den Patienten wurden 35 Episoden von Vorhofflimmern untersucht.

Es konnten drei Ausbreitungsmuster gefunden werden. Drei Episoden hatten ihren Ursprung im septalen Übergangsbereich zum rechten Vorhof, 29 Episoden hatten ihren Ursprung im linken Vorhof und zwei Episoden zeigten sowohl einen linken, als auch einen im Übergangsbereich zum rechten Vorhof liegenden Focus. Nur bei einem Patienten konnten mehrere Foci gleichzeitig dargestellt werden. Von den 29 Episoden im linken Vorhof hatten 20 ihren Ursprung in der Hinterwandregion (einschließlich der Pulmonalvenen) und 16 ihren Ursprung

6 Zusammenfassung

direkt in den Pulmonalvenen. Es konnte anhand der Frequenzmuster gezeigt werden, dass acht von 12 Patienten eine intermittierende Überleitung des Hauptfocus in andere Bereiche hatten. Dabei war die häufigste Überleitung 2:1. Der Focus selber zeigte eine errechnete Leitungsverzögerung auf ca. $0,2 \frac{m}{s}$ und war damit in der Lage einen Reentry aufrecht zu erhalten.

6.3 Schlussfolgerung

Non-Contact-Mapping mit zusätzlicher Frequenzanalyse stellt ein geeignetes Verfahren zur Lokalisation von Foci bei Vorhofflimmern dar. Der Focus des Vorhofflimmerns ist am häufigsten in der Hinterwandregion einschließlich der Pulmonalvenen lokalisiert. Jedoch können in ca. 30% der Fälle auch Foci in anderen Regionen dargestellt werden. Damit ist es notwendig, im gesamten linken Vorhof nach einem Focus zu suchen, um die Rezidivhäufigkeit zu minimieren.

A Abkürzungen

AF	Vorhofflimmern
APD80	Aktionspotenzialsdauer bei 80% der Repolarisation
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DF	dominante Frequenz
DFT	diskrete Fourier-Transformation
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
IDIO	idiopathisch
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LLPV	lower left pulmonary vein
LRPV	lower right pulmonary vein
LE	Lungenembolie
RA	rechter Vorhof
RR	arterielle Hypertonie
ULPV	upper left pulmonary vein
URPV	upper right pulmonary vein
3D	dreidimensional

Abbildungsverzeichnis

3.1	Katheterschaft leer	24
3.2	Katheterschaft entfaltet	24
3.3	Darstellung der Katheterlagen im linken Vorhof nach doppelter transseptaler Punktion (A Non-Contact-Mapping-Katheter, B Ablationskatheter)	25
3.4	Mappingkatheter im Herzen mit Aufzeichnung der Signals über die Ringlektroden	26
3.5	Isopotentialmapping mittels der Darstellung in einem linken Vorhof: Anhand des linken unipolaren Elektrogrammes kann der Farbverlauf für die rechte dreidimensionale Rekonstruktion festgelegt werden. Der Torso in der linken oberen Ecke zeigt dabei die Ausrichtung des Vorhofes.	27
3.6	Rechteckimpuls a) als Zeitfunktion und b) als kontinuierliches Betragsspektrum	31
3.7	Betragsspektrum eines Rechteckimpulses mit der Abtastrate $\frac{T}{\tau} = 4$	31
3.8	Betragsspektrum eines Rechteckimpulses mit der Abtastrate $\frac{T}{\tau} = 8$	32
3.9	Die Ziffern an den Pfeilen stehen für λ und bedeuten Multiplikation mit $e^{-j\frac{\pi}{4}\lambda}$, Pfeile ohne Ziffern bedeuten Multiplikation mit 1 und die Knoten stehen für Summation. Das Ergebnis steht rechts als $F(n) = NX(n)$	34
3.10	Aufteilung der Herzrhythmusstörungen der teilnehmenden Patienten	35
3.11	Verteilung der möglichen Ursachen für Vorhofflimmern/-flattern der untersuchten Patienten.	35

Abbildungsverzeichnis

3.12 Rohdaten eines unipolaren Elektrogrammes aus dem linken Vorhof. Die X-Achse stellt die Reihenfolge der Messwerte numerisch dar.	37
3.13 Darstellung der Frequenzspektren von 64 einzelnen unipolaren Elektrogrammen	37
3.14 Isopotentiale farbkodiert in a) 2D und b) 3D	38
3.15 Darstellung der normalisierten Power als Projektion auf den aufgeklappten Vorhof (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, ULPV = Obere linke Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, URPV = Obere rechte Pulmonalvene)	39
3.16 Rekonstruktion der Anatomie des linken Vorhofes aus den exportierten Daten. (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, ULPV = Obere linke Pulmonalvene)	39
3.17 Projektion eines Frequenzmusters auf die Anatomie des Vorhofes, mit Darstellung der Farbskala für die normalisierte Power (LLPV = Untere linke Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, URPV = Obere rechte Pulmonalvene)	40
4.1 Zusammenhang zwischen gewonnen Sequenzen und Patienten . . .	41
4.2 Beispiel eines Patienten mit einer flächigen Erregung aus dem interatrialen Septum mit einer Frequenz von 3,59Hz. Der hellblaue Farbwert stellte die höchste Power im linken Vorhof dar. Ansicht von posterior oben rechts. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)	43
4.3 Aufteilung der Lokalisation der dominanten Frequenzen aller Patienten mit einer linksatrialen Erregung. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)	44
4.4 Aufteilung der Hauptlokalisierung der dominanten Frequenzen bezogen auf die Patienten. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)	45
4.5 Beispiel eines Patienten mit einer punktuellen Erregung. Der Ursprung liegt an der oberen rechten Pulmonalvene. Der hellblaue Farbwert stellt die höchste Power im linken Vorhof dar. Die Frequenz liegt bei 5,64 Hz. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, ULPV = Obere linke Pulmonalvene)	45

Abbildungsverzeichnis

4.6	a - c stellen die Lokalisation der Frequenzen 2,71, 5,93 und 6,81 Hz dar. Hierbei ist ersichtlich, dass mehrere Zentren innerhalb einer Sequenz gleichzeitig stabil nebeneinander existieren können. Die linke Abbildung stellt den linken Vorhof aufgeklappt dar, die rechte Abbildung ist die dreidimensionale Rekonstruktion. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene, DF = Lokale Dominante Frequenz)	46
5.1	Lokales Frequenzmaximum an der oberen rechten Pulmonalvene, als Beispiel einer lokalen Erregung. (URPV = Obere rechte Pulmonalvene, LRPV = Untere rechte Pulmonalvene)	49
5.2	Darstellung der dominanten Frequenz 6,81Hz (links) und der 2:1-Überleitung mit 3,59Hz (rechts). Es wird deutlich, dass sich die Erregung weiter ausgebreitet, jedoch nicht den kompletten Vorhof regelmäßig erregt.	50

Tabellenverzeichnis

3.1 Zusammenfassende Darstellung der Patienten (IDIO = Idiopathisch, LE = Lungenembolie, KHK = Koronare Herzkrankheit, RR = arterieller Hypertonus, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	36
--	----

Literaturverzeichnis

- [1] ALLESSIE, M. ; BONKE, F. ; SCHOPMAN, F. : Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. In: *Circ Res.* 33 (1973), S. 54–62
- [2] ARNSDORF, M. ; CHILDERS, R. : Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. In: *Circ Res.* 26 (1970), S. 575–581
- [3] ARORA, R. ; VERHEULE, S. ; SCOTT, L. ; NAVARRETE, A. ; KATARI, V. ; WILSON, E. ; VAZ, D. ; OLGIN, J. : Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. In: *Circulation.* 107 (2003), S. 1816–1821
- [4] ASHER, C. ; MILLER, D. ; GRIMM, R. ; COSGROVE, D. r. ; CHUNG, M. : Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. In: *Am J Cardiol.* 82 (1998), S. 892–895
- [5] BENJAMIN, E. ; WOLF, P. ; D’AGOSTINO, R. ; SILBERSHATZ, H. ; KANNEL, W. ; LEVY, D. : Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. In: *Circulation* 98 (1998), S. 946–952
- [6] BERENFELD, O. ; ZAITSEV, A. ; MIRONOV, S. ; PERTSOV, A. ; JALIFE, J. : Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. In: *Circ Res.* 90 (2002), S. 1173–1180
- [7] BRUGADA, R. ; TAPSCOTT, T. ; CZERNUSZEWICZ, G. ; MARIAN, A. ; IGLESIAS, A. ; MONT, L. ; BRUGADA, J. ; GIRONA, J. ; DOMINGO, A. ; BACHINSKI, L. ; ROBERTS, R. : Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. In: *N Engl J Med.* 336 (1997), S. 905–911

Literaturverzeichnis

- [8] BURNES, J. ; KAELBER, D. ; TACCARDI, B. ; LUX, R. ; ERSHLER, P. ; RUDY, Y. : A field-compatible method for interpolating biopotentials. In: *Ann Biomed Eng.* 26 (1998), S. 37–47
- [9] CAMERON, A. ; SCHWARTZ, M. ; KRONMAL, R. ; KOSINSKI, A. : Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). In: *Am J Cardiol.* 61 (1988), S. 714–717
- [10] CARSON, P. ; JOHNSON, G. ; DUNKMAN, W. ; FLETCHER, R. ; FARRELL, L. ; COHN, J. : The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. In: *Circulation* 87(6 Suppl) (1993), S. VI102–110
- [11] CECCHI, F. ; OLIVOTTO, I. ; MONTEREGGI, A. ; SANTORO, G. ; DOLARA, A. ; MARON, B. : Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. In: *J Am Coll Cardiol.* 26 (1995), S. 1529–1536
- [12] CHEN, J. ; MANDAPATI, R. ; BERENFELD, O. ; SKANES, A. ; JALIFE, J. : High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. In: *Circ Res.* 86 (2000), S. 86–93
- [13] CHEN, Y. ; CHEN, S. ; CHEN, Y. ; CHANG, M. ; CHAN, P. ; LIN, C. : Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. In: *J Am Coll Cardiol.* 39 (2002), S. 366–372
- [14] CHEN, Y. ; XU, S. ; BENDAHHO, S. ; WANG, X. ; WANG, Y. ; XU, W. ; JIN, H. ; SUN, H. ; SU, X. ; ZHUANG, Q. ; YANG, Y. ; LI, Y. ; LIU, Y. ; XU, H. ; LI, X. ; MA, N. ; MOU, C. ; CHEN, Z. ; BARHANIN, J. ; HUANG, W. : KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. In: *Science.* 299 (2003), S. 251–254
- [15] CHOI, S. ; SEO, J. ; CHOI, S. ; LEE, S. ; DO, K. ; KO, S. ; LEE, J. ; SONG, J. ; SONG, K. ; CHOI, K. ; KIM, Y. ; LIM, T. : Variation of the size of pulmonary venous ostia during the cardiac cycle: optimal reconstruction window at ECG-gated multi-detector row CT. In: *Eur Radiol.* Online First (2005), S. 1432–1084 (Online)

Literaturverzeichnis

- [16] CHUGH, S. ; BLACKSHEAR, J. ; SHEN, W. ; HAMMILL, S. ; GERSH, B. :
Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications.
In: *J Am Coll Cardiol.* 37 (2001), S. 371–378
- [17] CHUNG, M. ; MARTIN, D. ; SPRECHER, D. ; WAZNI, O. ; KANDERIAN, A.
; CARNES, C. ; BAUER, J. ; TCHOU, P. ; NIEBAUER, M. ; NATALE, A. ;
VAN WAGONER, D. : C-reactive protein elevation in patients with atrial
arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation.
In: *Circulation* 104 (2001), S. 2886–2891
- [18] CRENSHAW, B. ; WARD, S. ; GRANGER, C. ; STEBBINS, A. ; TOPOL, E. ;
CALIFF, R. : Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction:
the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for
Occluded Coronary Arteries. In: *J Am Coll Cardiol.* 30 (1997), S. 406–413
- [19] CRESWELL, L. ; SCHUESSLER, R. ; ROSENBLOOM, M. ; COX, J. : Hazards
of postoperative atrial arrhythmias. In: *Ann Thorac Surg.* 56 (1993), S.
539–549
- [20] DEISENHOFER, I. ; SCHNEIDER, M. A. E. ; BOHLEN-KNAUF, M. ; ZRENNER,
B. ; NDREPEPA, G. ; SCHMIEDER, S. ; WEBER, S. ; SCHREIECK J, J. u. ;
WEYERBROCK, S. ; SCHMITT, C. : Circumferential mapping and electric
isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. In: *Am J*
Cardiol 91 (2003), S. 159–163
- [21] DERFUS, D. ; TC., P. : Assessing the effect of uncertainty in intracavitary
electrode position on endocardial potential estimates. In: *IEEE Trans*
Biomed Eng. 39 (1992), S. 676–681
- [22] DIKER, E. ; AYDOGDU, S. ; OZDEMIR, M. ; KURAL, T. ; POLAT, K. ;
CEHRELI, S. ; ERDOGAN, A. ; GOKSEL, S. : Prevalence and predictors
of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. In: *Am J Cardiol.*
77 (1996), S. 96–98
- [23] ELДАР, M. ; CANETTI, M. ; ROTSTEIN, Z. ; BOYKO, V. ; GOTTLIEB, S. ;
KAPLINSKY, E. ; BEHAR, S. : Significance of paroxysmal atrial fibrillation
complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT
and Thrombolytic Survey Groups. In: *Circulation* 97 (1998), S. 965–970

Literaturverzeichnis

- [24] ELLINOR, P. ; SHIN, J. ; MOORE, R. ; YOERGER, D. ; MACRAE, C. : Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. In: *Circulation*. 107 (2003), S. 2880–2883
- [25] FEINBERG, W. ; BLACKSHEAR, J. ; LAUPACIS, A. ; KRONMAL, R. ; HART, R. : Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. In: *Arch Intern Med*. 155 (1995), S. 469–473
- [26] FUJIKI, A. ; NAGASAWA, H. ; SAKABE, M. ; SAKURAI, K. ; NISHIDA, K. ; MIZUMAKI, K. ; INOUE, H. : Spectral characteristics of human atrial fibrillation waves of the right atrial free wall with respect to the duration of atrial fibrillation and effect of class I antiarrhythmic drugs. In: *Jpn Circ J*. 65 (2001), S. 1047–1051
- [27] FUSTER, V. ; RYDEN, L. ; ASINGER, R. ; CANNOM, D. ; CRIJNS, H. ; FRYE, R. ; HALPERIN, J. ; KAY, G. ; KLEIN, W. ; LEVY, S. ; MCNAMARA, R. ; PRYSTOWSKY, E. ; WANN, L. ; WYSE, D. ; GIBBONS, R. ; ANTMAN, E. ; ALPERT, J. ; FAXON, D. ; FUSTER, V. ; GREGORATOS, G. ; HIRATZKA, L. ; JACOBS, A. ; RUSSELL, R. ; SMITH, S. J. ; KLEIN, W. ; ALONSO-GARCIA, A. ; BLOMSTROM-LUNDQVIST, C. ; DE BACKER, G. ; FLATHER, M. ; HRADEC, J. ; OTO, A. ; PARKHOMENKO, A. ; SILBER, S. ; TORBICKI, A. : ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Circulation* 104 (2001), S. 2118–2150
- [28] GEPSTEIN, L. ; HAYAM, G. ; BEN-HAIM, S. : Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium. In: *Circulation* 96 (1997), S. 4036–4043
- [29] GLANCY, D. ; O'BRIEN, K. ; GOLD, H. ; EPSTEIN, S. : Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. In: *Br Heart J*. 32 (1970), S. 652–659

Literaturverzeichnis

- [30] GO, A. ; HYLEK, E. ; PHILLIPS, K. ; CHANG, Y. ; HENAULT, L. ; SELBY, J. ; SINGER, D. : Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. In: *JAMA* 285 (2001), S. 2370–2375
- [31] GORNICK, C. ; ADLER, S. ; PEDERSON, B. ; HAUCK, J. ; BUDD, J. ; SCHWEITZER, J. : Validation of a new noncontact catheter system for electroanatomic mapping of left ventricular endocardium. In: *Circulation* 99 (1999), S. 829–835
- [32] GREENSITE, F. ; HUISKAMP, G. ; VAN OOSTEROM, A. : New quantitative and qualitative approaches to the inverse problem of electrocardiology: their theoretical relationship and experimental consistency. In: *Med Phys.* 17 (1990), S. 369–379
- [33] HERWEG, B. ; SICHROVSKY, T. ; POLOSADIAN, L. ; ROZENSHTEIN, A. ; STEINBERG, J. : Hypertension and hypertensive heart disease are associated with increased ostial pulmonary vein diameter. In: *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005), S. 2–5
- [34] HIROSE, M. ; TAKEISHI, Y. ; MIYAMOTO, T. ; KUBOTA, I. ; LAURITA, K. ; CHIBA, S. : Mechanism for atrial tachyarrhythmia in chronic volume overload-induced dilated atria. In: *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005), S. 760–769
- [35] HISS, R. ; LAMB, L. : Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. In: *Circulation* 25 (1962), S. 947–961
- [36] HOFFMANN, R. : *Grundlagen der Frequenzanalyse - Eine Einführung für Ingenieure und Informatiker.* 1. Expert Verlag, 2001
- [37] JONES, S. ; BUCHBINDER, B. ; AHARON, I. : Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. In: *Hum Brain Mapp.* 11 (2000), S. 12–32
- [38] KADISH, A. ; HAUCK, J. ; PEDERSON, B. ; BEATTY, G. ; GORNICK, C. : Mapping of atrial activation with a noncontact, multielectrode catheter in dogs. In: *Circulation* 99 (1999), S. 1906–1913

Literaturverzeichnis

- [39] KANNEL, W. ; ABBOTT, R. ; SAVAGE, D. ; MCNAMARA, P. : Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. In: *N Engl J Med.* 306 (1982), S. 1018–1022
- [40] KHOURY, D. ; RUDY, Y. : A model study of volume conductor effects on endocardial and intracavitary potentials. In: *Circ Res.* 71 (1992), S. 511–525
- [41] KHOURY, D. ; TACCARDI, B. ; LUX, R. ; ERSHLER, P. ; RUDY, Y. : Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements. Localization of pacing sites and effects of myocardial structure. In: *Circulation* 91 (1995), S. 845–863
- [42] KRAHN, A. ; MANFREDA, J. ; TATE, R. ; MATHEWSON, F. ; CUDDY, T. : The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. In: *Am J Med.* 98 (1995), S. 476–484
- [43] KRAMER, R. ; ZELDIS, S. ; HAMBY, R. : Atrial fibrillation—a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. In: *Br Heart J.* 47 (1982), S. 606–608
- [44] LAZAR, S. ; DIXIT, S. ; MARCHLINSKI, F. ; CALLANS, D. ; GERSTENFELD, E. : Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. In: *Circulation.* 110 (2004), S. 3181–3186
- [45] LEWIS, T. : *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat.* 3. London: Shaw & Sons, 1925
- [46] LIBERTHSON, R. ; SALISBURY, K. ; HUTTER, A. J. ; DESANCTIS, R. : Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. In: *Am J Med.* 60 (1976), S. 956–960
- [47] LIN, W. ; TAI, C. ; HSIEH, M. ; TSAI, C. ; LIN, Y. ; TSAO, H. ; HUANG, J. ; YU, W. ; YANG, S. ; DING, Y. ; CHANG, M. ; CHEN, S. : Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. In: *Circulation.* 107 (2003), S. 3176–3183
- [48] MAISEL, W. ; RAWN, J. ; STEVENSON, W. : Atrial fibrillation after cardiac surgery. In: *Ann Intern Med.* 135 (2001), S. 1061–1073

Literaturverzeichnis

- [49] MAJEED, A. ; MOSER, K. ; CARROLL, K. : Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. In: *Heart* 86 (2001), S. 284–286
- [50] MALKIN, R. ; PENZOTTI, J. ; JUHLIN, S. ; PILKINGTON, T. ; PLONSEY, R. : Statistical analysis of signals from an intracavitary probe in a diseased heart. In: *Med Biol Eng Comput.* 35 (1997), S. 462–466
- [51] MANDAPATI, R. ; SKANES, A. ; CHEN, J. ; BERENFELD, O. ; JALIFE, J. : Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. In: *Circulation.* 101 (2000), S. 194–199
- [52] MIDDLEKAUFF, H. ; STEVENSON, W. ; STEVENSON, L. : Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. In: *Circulation* 84 (1991), S. 40–48
- [53] MINES, G. : On dynamic equilibrium in the heart. In: *J Physiol (Lond)* 43 (1913), S. 349–383
- [54] MOE, G. ; ABILDSKOV, J. : Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. In: *Am Heart J.* 58 (1959), S. 59–70
- [55] NDREPEPA, G. ; KARCH, M. R. ; SCHNEIDER, M. A. E. ; WEYERBROCK, S. ; SCHREIECK, J. ; DEISENHOFER, I. ; ZRENNER, B. ; SCHOMIG, A. ; SCHMITT, C. : Characterization of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium during initiation and sustained episodes. In: *J Cardiovasc Electrophysiol* 13 (2002), S. 525–532
- [56] ORAL, H. ; CHUGH, A. ; LEMOLA, K. ; CHEUNG, P. ; HALL, B. ; GOOD, E. ; HAN, J. ; TAMIRISA, K. ; BOGUN, F. ; PELOSI, F. J. ; MORADY, F. : Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. In: *Circulation.* 110 (2004), S. 2797–2801
- [57] PACHON, M. J. ; PACHON, M. E. ; PACHON, M. J. ; LOBO, T. ; PACHON, M. ; VARGAS, R. ; PACHON, D. ; LOPEZ, M. F. ; JATENE, A. : A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. In: *Europace.* 6 (2004), S. 590–601

Literaturverzeichnis

- [58] PIRES, L. ; WAGSHAL, A. ; LANCEY, R. ; HUANG, S. : Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. In: *Am Heart J.* 129 (1995), S. 799–808
- [59] PLONSEY, R. : An extension of the solid angle potential formulation for an active cell. In: *Biophys J.* 5 (1965), S. 663–667
- [60] PROBST, P. ; GOLDSCHLAGER, N. ; SELZER, A. : Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. In: *Circulation* 48 (1973), S. 1282–1287
- [61] PSATY, B. ; MANOLIO, T. ; KULLER, L. ; KRONMAL, R. ; CUSHMAN, M. ; FRIED, L. ; WHITE, R. ; FURBERG, C. ; RAUTAHARJU, P. : Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. In: *Circulation* 96 (1997), S. 2455–2461
- [62] RAINE, D. ; LANGLEY, P. ; MURRAY, A. ; DUNUWILLE, A. ; BOURKE, J. : Surface atrial frequency analysis in patients with atrial fibrillation: a tool for evaluating the effects of intervention. In: *J Cardiovasc Electrophysiol.* 15 (2004), S. 1021–1026
- [63] ROBINSON, K. ; FRENNEAUX, M. ; STOCKINS, B. ; KARATASAKIS, G. ; POLONIECKI, J. ; MCKENNA, W. : Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. In: *J Am Coll Cardiol.* 15 (1990), S. 1279–1285
- [64] RUBIN, D. ; NIEMINSKI, K. ; REED, G. ; HERMAN, M. : Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. In: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 94 (1987), S. 331–335
- [65] RUDY, Y. ; MESSINGER-RAPPORT, B. : The inverse problem in electrocardiography: solutions in terms of epicardial potentials. In: *Crit Rev Biomed Eng.* 16 (1988), S. 215–268
- [66] RUDY, Y. ; OSTER, H. : The electrocardiographic inverse problem. In: *Crit Rev Biomed Eng.* 20 (1992), S. 25–45

Literaturverzeichnis

- [67] SAHADEVAN, J. ; RYU, K. ; PELTZ, L. ; KHRESTIAN, C. ; STEWART, R. ; MARKOWITZ, A. ; WALDO, A. : Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. In: *Circulation*. 110 (2004), S. 3293–3299
- [68] SANDERS, P. ; BERENFELD, O. ; HOCINI, M. ; JAIS, P. ; VAIDYANATHAN, R. ; HSU, L. ; GARRIGUE, S. ; TAKAHASHI, Y. ; ROTTER, M. ; SACHER, F. ; SCAVEE, C. ; PLOUTZ-SNYDER, R. ; JALIFE, J. ; HAISSAGUERRE, M. : Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. In: *Circulation* 112 (2005), S. 789–797
- [69] SCHILLING, R. ; PETERS, N. ; DAVIES, D. : Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. In: *Circulation* 98 (1998), S. 887–898
- [70] SCHMIDT, R. ; THEWS, G. ; ANTONI, H. : *Physiologie des Menschen*. 27. Springer Verlag, 1997
- [71] SCHMITT, C. ; NDREPEPA, G. ; WEBER, S. ; SCHMIEDER, S. ; WEYERBROCK, S. ; SCHNEIDER, M. ; KARCH, M. R. ; DEISENHOFER, I. ; SCHREIECK, J. ; ZRENNER, B. ; SCHOMIG, A. : Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. In: *Am J Cardiol* 89 (2002), S. 1381–1387
- [72] SCHNEIDER, M. ; NDREPEPA, G. ; ZRENNER, B. ; KARCH, M. ; SCHREIECK, J. ; DEISENHOFER, I. ; SCHMITT, C. : Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation associated with left atrial ectopy. In: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 11 (2000), S. 475–479
- [73] SKANES, A. ; MANDAPATI, R. ; BERENFELD, O. ; DAVIDENKO, J. ; JALIFE, J. : Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. In: *Circulation*. 98 (1998), S. 1236–1248
- [74] SPACH, M. ; DOLBER, P. ; HEIDLAGE, J. : Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. In: *Circ Res*. 62 (1988), S. 811–832

Literaturverzeichnis

- [75] STABILE, G. ; TURCO, P. ; LA ROCCA, V. ; NOCERINO, P. ; STABILE, E. ; DE SIMONE, A. : Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? In: *Circulation*. 108 (2003), S. 657–660
- [76] STRICKBERGER, S. ; MAN, K. ; DAOUD, E. ; GOYAL, R. ; BRINKMAN, K. ; KNIGHT, B. ; WEISS, R. ; BAHU, M. ; MORADY, F. : Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. In: *Ann Intern Med*. 127 (1997), S. 417–422
- [77] SWINNEY, K. ; WIKSWO, J. J.: A calculation of the magnetic field of a nerve action potential. In: *Biophys J*. 32 (1980), S. 719–731
- [78] TACCARDI, B. ; ARISI, G. ; MACCHI, E. ; BARUFFI, S. ; SPAGGIARI, S. : A new intracavitary probe for detecting the site of origin of ectopic ventricular beats during one cardiac cycle. In: *Circulation* 75 (1987), S. 272–281
- [79] TIKOFF, G. ; SCHMIDT, A. ; HECHT, H. : Atrial fibrillation in atrial septal defect. In: *Arch Intern Med*. 121 (1968), S. 402–405
- [80] TODD, D. ; SKANES, A. ; GUIRAUDON, G. ; GUIRAUDON, C. ; KRAHN, A. ; YEE, R. ; KLEIN, G. : Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. In: *Circulation*. 108 (2003), S. 3108–3114
- [81] VARRIALE, P. ; RAMAPRASAD, S. : Aminophylline induced atrial fibrillation. In: *Pacing Clin Electrophysiol*. 16 (1993), S. 1953–1955
- [82] VAZIRI, S. ; LARSON, M. ; BENJAMIN, E. ; LEVY, D. : Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. In: *Circulation* 89 (1994), S. 724–730
- [83] VELIPASAOGLU, E. ; SUN, H. ; ZHANG, F. ; BERRIER, K. ; KHOURY, D. : Spatial regularization of the electrocardiographic inverse problem and its application to endocardial mapping. In: *IEEE Trans Biomed Eng*. 47 (2000), S. 327–337
- [84] WINFREE, A. : Stably rotating patterns of reaction and diffusion. In: *Theor Chem*. 4 (1978), S. 1–51

Literaturverzeichnis

- [85] WINTERBERG, H. : Studien über Herzflimmern. I. Über die Wirkung des N. vagus und accelerans auf das Flimmern des Herzens. In: *Pflugers Arch Ges Physiol* 117 (1907), S. 223–256
- [86] WOEBER, K. : Thyrotoxicosis and the heart. In: *N Engl J Med.* 327 (1992), S. 94–98
- [87] WONG, C. ; WHITE, H. ; WILCOX, R. ; CRIGER, D. ; CALIFF, R. ; TOPOL, E. ; OHMAN, E. : New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. In: *Am Heart J.* 140 (2000), S. 878–885
- [88] WU, T. ; LIN, S. ; BAHER, A. ; QU, Z. ; GARFINKEL, A. ; WEISS, J. ; TING, C. ; CHEN, P. : Mother rotors and the mechanisms of D600-induced type 2 ventricular fibrillation. In: *Circulation.* 110 (2004), S. 2110–2118
- [89] WU, T. ; LIN, S. ; WEISS, J. ; TING, C. ; CHEN, P. : Two types of ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts: importance of excitability and action potential duration restitution. In: *Circulation.* 106 (2002), S. 1859–1866
- [90] WU, T. ; ONG, J. ; CHANG, C. ; DOSHI, R. ; YASHIMA, M. ; HUANG, H. ; FISHBEIN, M. ; TING, C. ; KARAGUEUZIAN, H. ; CHEN, P. : Pulmonary veins and ligament of marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation. In: *Circulation.* 103 (2001), S. 1157–1163
- [91] ZAITSEV, A. ; BERENFELD, O. ; MIRONOV, S. ; JALIFE, J. ; PERTSOV, A. : Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. In: *Circ Res.* 86 (2000), S. 408–417
- [92] ZHOU, S. ; CHANG, C. ; WU, T. ; MIYAUCHI, Y. ; OKUYAMA, Y. ; PARK, A. ; HAMABE, A. ; OMICHI, C. ; HAYASHI, H. ; BRODSKY, L. ; MANDEL, W. ; TING, C. ; FISHBEIN, M. ; KARAGUEUZIAN, H. ; CHEN, P. : Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 283 (2002), S. H1244–1252
- [93] ZIMETBAUM, P. ; JOSEPHSON, M. ; McDONALD, M. ; MCCLENNEN, S. ; KORLEY, V. ; HO, K. ; PAPAGEORGIU, P. ; COHEN, D. : Incidence and

Literaturverzeichnis

predictors of myocardial infarction among patients with atrial fibrillation.
In: *J Am Coll Cardiol.* 36 (2000), S. 1223–1227